



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Ocena wczesnych wyników leczenia pacjentów z nisko położonymi
guzami odbytnicy, operowanych z zastosowanie techniki
operacyjnej Transanal Total Mesorectal Excision**

lek. Bartosz Kapturkiewicz

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Bębenek

WROCLAW 2023

Serdecznie dziękuję Panu Profesorowi dr hab. n. med. Markowi Bębenkowi za możliwość rozwoju zawodowego i naukowego, motywację, poświęcony czas oraz życzliwość.

Podziękowania kieruję do Pani Profesor Kamili Środy-Pomianek za pomoc i zaangażowanie, oraz do zespołu, z którym mam zaszczyt pracować.

Mojej rodzinie dziękuję za cierpliwość, wyrozumiałość oraz wsparcie. Pracę dedykuję moim dzieciom: Hannie i Róży, oraz mojej żonie Magdalenie, Rodzicom i Bratu

SPIS TREŚCI

1. WYKAZ SKRÓTÓW	5
2. WSTĘP	7
2.1 ROZWAŻANIA OGÓLNE	7
2.2 EPIDEMIOLOGIA	9
2.3 ETIOPATOGENEZA RAK ODBYTNICY ORAZ CZYNNIKI RYZYKA	12
2.3.1 PŁEĆ	12
2.3.2 WIEK	12
2.3.3 WESTERNIZACJA	14
2.3.4 STATUS SPOŁECZNY	14
2.3.5 AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA	15
2.3.6 ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWO LIPIDOWEJ	15
2.4 OBJAWY KLINICZNE I DIAGNOSTYKA	16
2.5 STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO	17
2.5.1 KLASYFIKACJA TNM I STOPNIE ZAAWANSOWANIA	19
2.5.2 KLASYFIKACJA DUKES'A W MODYFIKACJI ASTERA I COLLERA	22
2.5.3 SKALA HAGGITTA I KIKUCHI	23
2.5.4 KLASYFIKACJA RULLIER	26
2.6 LECZENIE OPERACYJNE RAKA ODBYTNICY	27
2.6.1 HISTORIA LECZENIA RAKA ODBYTNICY	27
2.6.2 OGÓLNE ZASADY LECZENIA RAKA ODBYTNICY	29
2.6.3 ROLA LECZENIA OPERACYJNEGO	32
2.7 ASAR	35
2.8 TATME	36
2.9 POWIKŁANIA POOPERACYJNE - SKALA CLAVIEN DINDO	38
3. CEL PRACY	40
4. METODOLOGIA	41
4.1 MATERIAŁ BADAWCZY	41
4.2 METODYKA ANALIZY STATYSTYCZNEJ	44

5. WYNIKI	45
5.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY KONTROLNEJ	45
5.2 CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ i ANALIZA PORÓWNAWCZA WZGLĘDEM GRUPY KONTROLNEJ	52
5.3 PRZEBIEG BADANIA	64
5.4 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA POWIKŁAŃ-SKAŁA CLAVIEN-DINDO	69
5.5 LICZBA USUNIĘTYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH	71
5.6 UZYSKANIE WOLNYCH MARGINESÓW RESEKCJI- BRAKU NACIEKU KOMÓREK RAKA W LINII CIĘCIA	74
6. DYSKUSJA	82
7. WNIOSKI	88
8. STRESZCZENIE	89
9. ABSTRACT	91
10. WYKAZ RYCIN	93
11. WYKAZ TABEL	96
12. BIBLIOGRAFIA	99
13. SPIS ZAŁĄCZNIKÓW	110

1. WYKAZ SKRÓTÓW

- AJCC** - American Joint Committee on Cancer – Amerykański Wspólny Komitet na Recz Raka
- APR** - Abdominoperineal resection – Brzuszo Kroczoza Resekcja Odbytnicy
- AR** - Anterior resection – Przednia resekcja odbytnicy
- ARJ** - Anorectal Junction - Połączenie Odbytowo Odbytnicze
- ASAR** - Abdomino Sacral Amputation of Rectum – Brzuszo Krzyżowa Amputacja Odbytnicy
- BMI** - Body Mass Index – Wskaźnik Masy Ciała
- CHTH** - Chemotherapy – Chemioterapia
- CRC** - Colorectal Cancer Center – Centrum Leczenia Raka Jelita Grubego
- DCO** - Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu
- ERAS** - Enhanced Recovery After Surgery – Protokół Kompleksowej Opieki Okołooperacyjnej
- EMVI** - Extramural Venous Invasion – Naciekanie Naczyń Żyłnych Poza Ścianą Jelita
- ESMO** - European Society of Medical Oncology – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- FOB** - Fecal Occult Blood Test – Test na krew utajoną w kale
- ICG** - Indocyanine Green – Zieleń Indocyjanionowa
- KRN** - Krajowy Rejestr Nowotworów
- KSO** - Krajowa Sieć Onkologiczna (pilotaż)
- MR** - Magnetic Resonance - Rezonans Magnetyczny
- MRF** - Mesorectal Fascia – Powięź Mezorektum
- NCCN** - National Comprehensive Cancer Network – Krajowa Kompleksowa Sieć Onkologiczna (USA)
- PTChO** - Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej
- PTO** - Polskie Towarzystwo Onkologiczne
- RTH** - Radiotherapy - Radioterapia
- RTH – CHTH** - Radio – Chemotherapy - Radiochemioterapia
- RTG** - Zdjęcie Roentgenowskie
- Skala ASA** - Skala American Society of Anaesthesiology – Skala Oceny Ryzyka Operacyjnego
- Skala WHO/ECOG** - Skala World Health Organisation/Eastern Cooperative Oncology Group – Skala Sprawności Światowej Organizacji Zdrowia
- SOP** - Standard Operating Procedure - Standardowa Procedura Operacyjna

TaTME - Transanal Total Mesorectal Excision – Przewodbytowe Całkowite Wycięcie Mezorektum

TME - Total Mesorectal Excision – Całkowite Wycięcie Mezorektum

TK - Computed Tomography - Tomografia Komputerowa

UICC - Union for International Cancer Control – Międzynarodowa Unia na Rzecz Zwalczenia Raka

2. WSTĘP

2.1 ROZWAŻANIA OGÓLNE

Rak jelita grubego zajmuje drugą pozycję wśród przyczyn zgonów spowodowanych nowotworem, a także – z 447 tys. nowych przypadków rocznie w Europie – drugie miejsce pod względem zapadalności [1]. Chirurgia stanowi najważniejszą gałąź leczenia onkologicznego, w której osiągnięto olbrzymi postęp zarówno jakościowy, jak i ilościowy. Miernikiem ilościowym jest współczynnik określający liczbę zabiegów chirurgicznych wykonywanych w szpitalu (Hospital Volume), a jakością tych zabiegów (liczoną np. współczynnikami śmiertelności, średnim czasem hospitalizacji). Wśród nowotworów leżących w kręgu zainteresowań chirurgów onkologicznych jedno z najważniejszych miejsc zajmuje nowotwór odbytnicy [2]. Leczenie nowotworów odbytnicy pomimo ponad 120 lat doświadczenia nadal ulega zmianom i przeobrażeniom. Stanowi to wyraz nieustannego poszukiwania złotego środka pomiędzy radykalnością i jakością leczenia onkologicznego, oczekiwaniami pacjentów, jak również bezpieczeństwem wykonywanej procedury i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań okołoperacyjnych.

Na podstawie wyników badań i dostępnych danych literaturowych określono dokładnie czynniki ryzyka rozwoju i rozprzestrzeniania się raka odbytnicy. Świadczą o tym m. in. doniesienia Williama Miles'a z początku 20 wieku czy Phila Quirka z lat 80 ubiegłego stulecia wskazujące na znaczenie wykonania poprawnej limfadenektomii czy zachowania wolnych marginesów resekcji w prognozowaniu przebiegu choroby i wyników leczenia onkologicznego. Idące za tym zmiany w technice wykonywania otwartych zabiegów operacyjnych, wprowadzenie zasad chirurgii onkologicznej, operacji non touch, aż w końcu TME wpłynęły na zmniejszenie częstości występowania wznów miejscowych a co za tym idzie zwiększenia odsetka przeżyć 5-letnich (OS) [3].

Niezależnym trendem obserwowanym w chirurgii jest rozwój technik małoinwazyjnych, w tym laparoskopii. Techniki te znalazły uznanie w leczeniu wielu schorzeń jamy brzusznej jak choćby w leczeniu schorzeń pęcherzyka żółciowego, w przypadku którego laparoskopowa cholecystektomia stała się złotym standardem [4]. Wykorzystanie technik małoinwazyjnych niesie za sobą wiele korzyści. Oprócz oczywistych walorów estetycznych wynikających jedynie z małych blizn pozostawionych w miejscach po wprowadzeniu trokarów i narzędzi chirurgicznych pozwalają one jednocześnie ograniczyć ból pooperacyjny oraz zapotrzebowanie na środki przeciwbólowe w tym, co najważniejsze, na leki

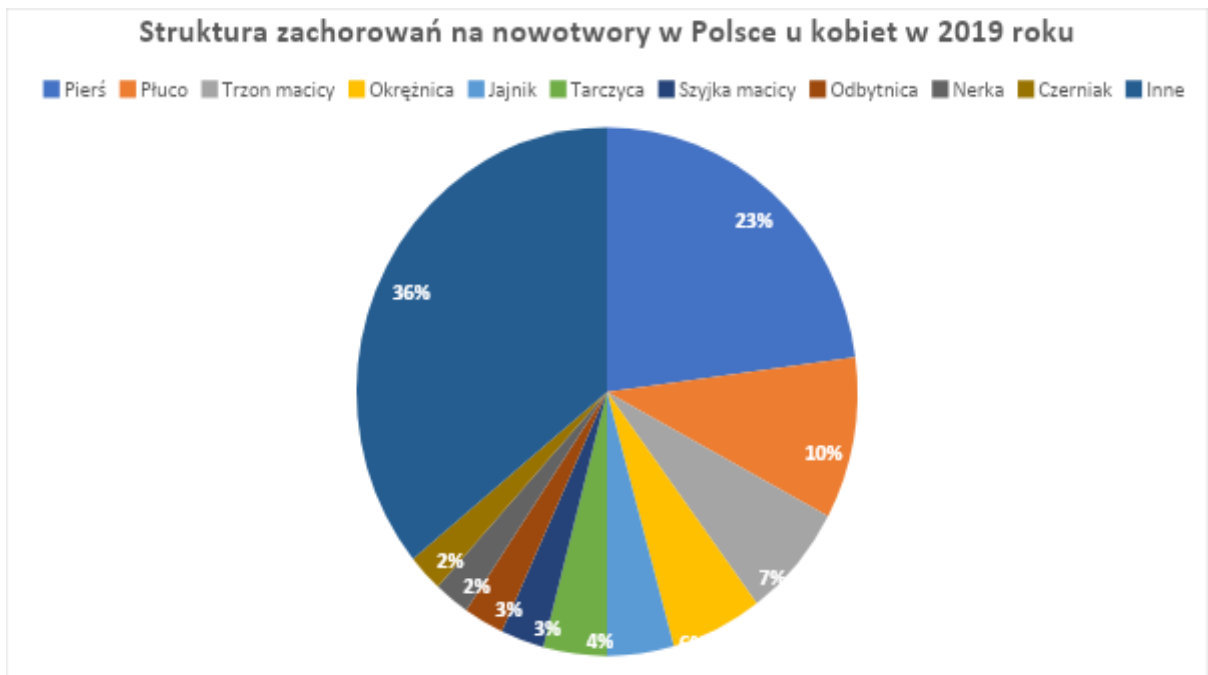
opiodowe[5]. Spośród innych zalet wskazujących na korzyści wynikające z zastosowanie techniki laparoskopowej należy bez wątpienia wymienić zmniejszone ryzyko zakażenia rany pooperacyjnej, zmniejszenie śródoperacyjnej utraty krwi, szybszą rehabilitację pacjenta, a co za tym idzie skrócenie czasu pobytu w szpitalu po leczeniu operacyjnym. Koncentrując się na synergii poszczególnych mierników dowiedziono również korzystny wpływ laparoskopii na makroekonomiczne aspekty funkcjonowania szpitali. Fakt ten znajduje odzwierciedlenie w zmniejszeniu całkowitych kosztów leczenia poszczególnych pacjentów pomimo większego jednorazowego kosztu wynikającego z ceny zastosowanych narzędzi chirurgicznych. Tym samym wykorzystanie technik laparoskopowych w chirurgii okrężnicy i odbytnicy było naturalnym krokiem w obliczu obserwowanych korzyści [6,7,8]. Rozwój i powszechna dostępność tego rodzaju zabiegów była jednak ograniczona. Wśród czynników wpływających na obniżenie postępu w laparoskopowym leczeniu nowotworów jelita grubego i odbytnicy znalazła się między innymi długa krzywa uczenia, oceniana na minimum 50 zabiegów w przypadku raka odbytnicy. Fakt ten w opinii wielu autorów ograniczał możliwość sprawnego szkolenia jedynie do chirurgów operujących w ramach ośrodków High Volume Center przyjmujących w ciągu roku dużą liczbę pacjentów z danym rozpoznaniem. Innym czynnikiem ograniczającym rozwój technik laparoskopowych w leczeniu raka okrężnicy były jakość i radykalność leczenia onkologicznego, które leży u podstaw czynników rokowniczych a także bezpieczeństwo technik małoinwazyjnych dla pacjentów w tym przede wszystkim dla osób starszych [9,10]. Zaowocowało to szeregiem badań klinicznych porównujących klasyczne techniki otwarte z zabiegami przeprowadzonymi laparoskopowo. Efektem tych rozważań było między innymi opublikowanie wyników TRIALu COLOR II, w którym wykazano iż techniki laparoskopowe nie są gorsze jakościowo od technik klasycznych czyli otwartych [11]. Badanie to od początku było zaprojektowane jako non inferiority trial. Pomimo, że wyniki badania COLOR II nie są tożsame z wynikami badania australijskiego ALaCaRT [12] przyczynił się on do rozwoju laparoskopowego leczenia nowotworów jelita grubego w Europie. Udowodniono również bezpieczeństwo technik małoinwazyjnych u osób w podeszłym wieku a nawet korzyści płynące z ich zastosowania wynikające głównie z mniejszego urazu okołoperacyjnego, zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej oraz szybkiej rehabilitacji i powrotu do samodzielnego funkcjonowania [11].

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Rak odbytnicy jest obecnie jednym z najczęściej występujących nowotworów zarówno w Polsce jak i na świecie. Jego diagnostyka i leczenie stanowi szczególne wyzwanie dla placówek oraz personelu zajmującego się jego leczeniem. Wynika to zarówno z częstości występowania jak i późno występujących i często lekceważonych objawów oraz w większości przypadków konieczności prowadzenia leczenia skojarzonego wykorzystującego zarówno procedury z zakresu chirurgii jak również radioterapii i chemioterapii przed, oraz pooperacyjnej [13,14]. Wg danych opublikowanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) za rok 2019 jest on piątym najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn oraz ósmym najczęściej występującym nowotworem u kobiet będąc równocześnie odpowiednio siódma i dziesiąta przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn i kobiet [15]



Rycina 1. Struktura zachorowań na nowotwory w Polsce u mężczyzn w 2019 roku [15].



Rycina 2. Struktura zachorowań na nowotwory w Polsce u kobiet w 2019 roku [15]



Rycina 3. Struktura zgonów na nowotwory w Polsce u mężczyzn w 2019 roku [15].



Rycina 4. Struktura zgonów na nowotwory w Polsce u kobiet w 2019 roku [15].

Wartości liczbowe nowych zachorowań na raka odbytnicy według danych KRN wyniosły 3557 nowych przypadków dla mężczyzn oraz 2211 nowych przypadków dla kobiet. Województwo Dolnośląskie na mapie zachorowalności na raka odbytnicy zajmuje wysokie czwarte miejsce wśród pacjentów płci męskiej oraz drugie wśród pacjentów płci żeńskiej. W 2019 roku problem ten dotknął 292 mężczyzn oraz 231 kobiet na terenie Dolnego Śląska. Liczba zachorowań na raka odbytnicy wzrosła na przestrzeni ostatnich 20 lat, co jest widoczne między innymi dzięki danym KRN, gdzie w pierwszym rejestrze z 1999 roku odnotowano 3884 przypadki raka odbytnicy by w 2019 odnotować ich już 5768.

Na podstawie danych zebranych w ramach pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej (KSO), ponad 60% pacjentów z rozpoznaniem rakiem odbytnicy trafiających celem leczenia do Dolnośląskiego Centrum Onkologii (DCO), znajduje się w III lub IV stopniu zaawansowania. Zgromadzone dane wskazują, iż jest to trend ogólnokrajowy co znajduje swoje odzwierciedlenie w statystyce zgonów na nowotwory złośliwe. Na podstawie danych KRN rak odbytnicy był przyczyną 3555 zgonów w 2019 roku z czego 2156 dotyczyło mężczyzn a 1399 dotyczyło kobiet. Również w statystyce umieralności na raka odbytnicy województwo Dolnośląskie zajmuje wysoką pozycję – 4 wśród mężczyzn ze 191 zgonami w 2019 oraz 3 u kobiet ze 131 zgonami.

Tendencje zachorowań na raka odbytnicy w ostatnich latach uległy stabilizacji w krajach Europy Zachodniej, jak również w Polsce. Tym niemniej wyniki leczenia, okresy przeżyć pięcioletnich a także śmiertelność w Polsce nadal są wyraźnie gorsze na tle pozostałych państw europejskich. Zgromadzone dane w ramach pilotażu KSO wskazują na szczególnie istotną rolę ośrodków wysokiej referencyjności oraz certyfikowanych unitów narządowych w leczeniu pacjentów z rakiem odbytnicy.

2.3 ETIOPATOGENEZA RAK ODBYTNICY ORAZ CZYNNIKI RYZYKA

2.3.1 PŁEĆ

Częstość występowania raka okrężnicy i odbytnicy jest zależna od płci pacjenta [16]. Należy zauważyć jednak, że przewaga występowania nowych przypadków u jednej z płci pacjentów jest również zależna od lokalizacji guza. W przypadku kobiet przewaga ta dotyczy głównie nowotworów prawej połowy okrężnicy a w przypadku mężczyzn dotyczy ona nowotworów odbytnicy. Liczby zachorowań na nowotwory poprzecznicy oraz lewej połowy okrężnicy znajdują się na podobnym poziomie. Jedną z hipotez dotyczących tego zjawiska jest ochronne działanie żeńskich hormonów płciowych. Założenie to znajduje uzasadnienie w obserwacji zwiększonego ryzyka zachorowania na raka okrężnicy w przypadku pacjentek u których doszło do wczesnego wystąpienia menopauzy. Ponadto płeć męska jest istotnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym zarówno w prognozie przeżyć pięcioletnich jak również wystąpienia powikłań okołoperacyjnych. Wpływ płci pacjenta na częstość zachorowania, rokowania oraz częstość występowania powikłań pozostaje nadal tematem wielu badań. Rozważany są między innymi wpływ stosowania hormonalnej terapii zastępczej na ryzyko zachorowania na raka okrężnicy i odbytnicy wśród kobiet [17,18,19].

2.3.2 WIEK

Jednym z najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na raka odbytnicy jest wiek pacjenta. Znajduje to odzwierciedlenie w danych opublikowanych przez KRN za rok 2019 [15].

Wiek	Liczba Ogółem	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Kobiety	2211	0	0	0	0	1	5	4	16	46	71	104	187	322	386	374	234	258	203
Mężczyźni	3557	0	0	0	0	2	6	11	25	45	109	163	308	629	742	674	377	286	180
Razem	5768	0	0	0	0	3	11	15	41	91	180	267	495	951	1128	1048	611	544	383

Tabela 1. Liczby zachorowań na raka odbytnicy wg 5-letnich grup w Polsce w 2019 roku [15].

Częstość występowania raka odbytnicy wzrasta wraz z wiekiem u obu płci. Ze względu na stale rosnącą średnią długość życia populacji cywilizacji zachodniej prognozuje się wzrost częstości występowania nowotworów odbytnicy, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Wg prognoz populacyjnych w najbliższej przyszłości blisko połowa pacjentów zgłaszających się celem leczenia raka odbytnicy będzie miała powyżej 75 lat. Problem ten dotyczy również sposobu diagnostyki i leczenia, ponieważ z w wraz z wiekiem pacjenta zwiększa się ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych oraz pogarsza rokowanie dotyczące wyleczenia. Ponadto liczne obciążenia chorobowe oraz ogólny stan zdrowia zmniejsza tolerancję agresywnego leczenia onkologicznego czy chociażby determinują sposoby leczenia i diagnostyki wykluczające wykorzystanie wielu narzędzi jak choćby rezonansu magnetycznego czy narzędzi monopolarnych u pacjentów ze starszymi modelami stymulatorów serca [20].

2.3.3 WESTERNIZACJA

Terminem westernizacji określane jest zjawisko obserwowane w krajach rozwijających się obejmujące przyjmowanie przez społeczeństwo wzorców zachowań typowych dla populacji krajów Europy Zachodniej i USA [21,22]. Należy do nich zaliczyć spożywanie żywności wysokoprzetworzonej, bogatej w nasycone kwasy tłuszczowe pochodzenia zwierzęcego, zwiększenie średniej masy ciała w populacji a także ograniczenie aktywności fizycznej, tzw. siedzący tryb życia, palenie tytoniu oraz spożywanie alkoholu [23,24].

2.3.4 STATUS SPOŁECZNY

Kolejnym czynnikiem wpływającym pośrednio na częstość występowania nowotworów odbyticy jest status społeczny pacjenta. Wśród części populacji posiadającej niski status socjo-ekonomiczny obserwuje się większą częstość występowania uzależnienia od nikotyny, spożywania alkoholu oraz spożywania posiłków bogatych w tłuszcze zwierzęce, otyłość i ograniczoną aktywność fizyczną. Czynniki te wpływają bezpośrednio na częstość występowania nowotworów jelita grubego [25]. Ponadto w tej grupie społecznej obserwuje się większą częstość występowania chorób przewlekłych wpływających na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. Należy również zauważyć, że pacjenci o niskim statusie społecznym stosunkowo późno trafiają do lekarza co może wynikać zarówno z lekceważenia objawów, nakładania wyższych priorytetów na inne zagadnienia niż własne zdrowie jak również z ograniczonych środków potrzebnych na pokrycie kosztów podróży czy obawy utraty możliwości zarobkowania w przypadku długotrwałego leczenia. Synergia wyżej wymienionych czynników oraz opóźniona diagnoza powodują, że przypadki pacjentów o niskim statusie społecznym wiążą się z gorszym rokowaniem oraz większą ilością powikłań, które dodatkowo często pogarszane są przez obniżoną motywację do leczenia, niski poziom dyscypliny oraz trudności ze zrozumieniem złożoności procesu diagnostyczno-terapeutycznego [26].

2.3.5 AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

Wpływ niskiej aktywności fizycznej na rozwój raka odbytnicy nie został jak dotąd udowodniony w przeciwieństwie do jego wpływu na występowaniu nowotworów złośliwych pozostałych części okrężnicy. Należy jednak zauważyć, że umiarkowany wysiłek fizyczny, tzw. prehabilitacja zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań w okresie okołoperacyjnym [27]. Również wczesne uruchamianie pacjenta i szybki powrót do samodzielności podczas realizacji protokołu Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) przyczynia się do zmniejszenia występowania powikłań. Udowodniono ponadto, że regularne uprawianie sportu może mieć pozytywny wpływ na częstość występowania nawrotu w przypadku pacjentów z rakiem odbytnicy jak również odpowiedzi na leczenie cytostatyczne [28].

2.3.6 ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWO LIPIDOWEJ

Wpływ zespołu metabolicznego, w skład którego najczęściej wchodzi otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze oraz nieprawidłowy metabolizm glukozy i lipidów, na rozwój raka odbytnicy nie został jak dotąd udowodniony w takim stopniu jak w przypadku występowania raka okrężnicy. W przypadku nowotworów okrężnicy wykazano iż, składowe zespołu metabolicznego tj. wysoka masa ciała, niska aktywność fizyczna wysokie ciśnienie tętnicze krwi, zaburzenie metabolizmu glukozy i tłuszczów korelują z obniżeniem czułości tkanek na insulinę oraz na insulinopodobne czynniki wzrostu jak również ze zwiększonym poziomem w/w czynników we krwi. Rozbieżności dotyczące wpływu zespołu metabolicznego na rozwój raka jelita grubego w różnych odcinkach okrężnicy nadal pozostają przedmiotem badań. Fakt, mniejszego wpływu zespołu metabolicznego na rozwój raka odbytnicy może jednak wynikać między innymi z mniejszej ilości receptorów insulinopodobnych czynników wzrostu w komórkach odbytnicy niż w komórkach pozostałych części jelita grubego [29,30] .

2.4 OBJAWY KLINICZNE I DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie raka odbytnicy dla większości pacjentów jest sporym zaskoczeniem. Pomimo dość długiego przebiegu bezobjawowego od początku choroby, pierwsze oznaki choroby można zaobserwować u około 30% pacjentów już na 3 lata przed postawieniem ostatecznego rozpoznania. Do najważniejszych objawów raka odbytnicy należy zaliczyć pojawienie się świeżej krwi w stolcu podczas defekacji lub krwawienie z odbytnicy, oddawania zwężonego, „ołówkowego” stolca, zmianę rytmu wypróżnień, pojawienie się biegunki lub zaparc, uczucie niepełnego wypróżnienia czy bolesne parcie na stolec [31,32]. W krajach zachodnich występująca świeża krew widoczna w oddanym stolcu oraz krwawienie z odbytnicy są stosunkowo częstym objawem występującym u 7-16% pacjentów na około 6-12 miesięcy przed pierwszą wizytą lekarską [31,33]. Niestety objaw ten jest często lekceważony zarówno przez pacjentów jak i lekarza POZ, zwłaszcza w przypadku pacjentów w młodszym wieku. Tendencja ta niestety wpływa często na opóźnienie diagnostyki i leczenia, wykazano bowiem iż dodatnia wartość predykcyjna rozwoju raka odbytnicy w ciągu roku (PPV) wynosi 5% w populacji pacjentów zgłaszających krwawienie z odbytnicy, a w przypadku korelacji ze zmianą rytmu wypróżnień lub z niedokrwistością wzrasta ona do 10%. Spośród innych niespecyficznych objawów towarzyszących rakowi odbytnicy należy wymienić bóle brzucha, utratę masy ciała czy osłabienie [33,34].

W Polsce od 2000 roku prowadzony jest program badań przesiewowych dla osób w wieku od 50-65 lat oparty na kolonoskopii [35]. Dodatkowo z programu tego mogą korzystać osoby w młodszym wieku w których rodzinie stwierdzono występowania raka jelita grubego uwarunkowanego genetycznie lub osoby u których krewny pierwszego stopnia zachorowała na raka jelita grubego. Program ten obecnie jest w trakcie zmian strukturalnych i ma opierać się na badaniu w kierunku obecności krwi utajonej w kale (ang. Fecal Occult Blood - FOB) w połączeniu z kolonoskopią u osób u których wynik testu FOB wyszedł dodatni. Badanie kolonoskopowe uważane jest nadal z podstawę rozpoznania guzów jelita grubego [36]. Równocześnie może ono być procedurą terapeutyczną pozwalającą usuwać łagodne polipy a nawet nisko zaawansowane raki jelita grubego pTis oraz pT1 sm 1-2. Pomimo dostępności bezpłatnych badań przesiewowych, wciąż zbyt mała część populacji wykazuje chęć podjęcia diagnostyki przesiewowej. W konsekwencji czego 62,08% pacjentów z rakiem jelita grubego zgłoszonych do pilotażu KSO trafia do ośrodków prowadzących leczenie w III lub IV stopniu

zaawansowania, a często również w trybie ostrodyżurowym, co jest bez wątplenia przyczyną gorszych wyników leczenia w porównaniu do innych krajów zachodnich [37].

2.5 STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO

Kwalifikacja pacjentów do poszczególnych schematów leczenia oparta jest na wytycznych towarzystw naukowych zarówno krajowych jak i zagranicznych. Decyzja ta oparta jest na ocenie stopnia zaawansowania klinicznego na podstawie badań obrazowych, jak również badania *per rectum* przeprowadzonego przez doświadczonego chirurga [38,39]. Pomimo rozwoju technik radiologicznych, badanie fizykalne pozostaje niezwykle ważne, a nawet rozstrzygające odnośnie kwalifikacji do odpowiedniego zabiegu, zwłaszcza w przypadku pacjentów z nisko położonymi guzami odbytnicy. Do najpowszechniej stosowanych systemów oceny stopnia zaawansowania należą okresowo aktualizowana klasyfikacja TNM (od łacińskich słów *Tumor, Nodules, Metastases*) opracowana przez Union for International Cancer Control (UICC) oraz American Joint Committee on Cancer (AJCC) oraz klasyfikacja Dukes'a w modyfikacji Astlera i Collera [40]. Ponadto w przypadku kwalifikacji pacjentów do zabiegów Transanal Total Mesorectum Excision (TaTME) zastosowanie znalazła klasyfikacja Roulier [41]. W celu ujednoczenia sposobów postępowania i wypracowania powtarzalnych schematów dla każdego pacjenta większość placówek prowadzących leczenie opracowuje schematy postępowania ujęte w Standardowe Procedury Operacyjne (SOP). Zbiór tych procedur reguluje prawidłowe funkcjonowanie szpitala i umożliwia przygotowanie personelu i placówki zarówno do codziennej pracy jak i do radzenia sobie w przypadku sytuacji nagłych i kryzysowych.

W Dolnośląskim Centrum Onkologii, podczas opracowywania schematów diagnostycznoterapeutycznych dla pacjentów z guzami jelita grubego oparto się na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (PTChO) i Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), w wyniku czego klasyfikacją obowiązującą podczas zebrania zespołu wielodyscyplinarnego, czyli Konsylium, jest klasyfikacja TNM. Klasyfikacja ta w zależności od metody jej oznaczenia oraz odniesienia momentu jej oznaczenia w stosunku do osi czasu procesu leczenia pacjenta oznaczona może być przedrostkiem, gdzie „c” oznacza kliniczny TNM będący podstawą decyzji Konsylium. Wśród innych przedrostków należy wymienić „p” oznaczający TNM oparty

na wyniku badania histopatologicznego, „y” oznaczający opis po przebytej części leczenia np. *ycTNM* lub *ypTNM* oraz „r” oznaczający wznowę procesu nowotworowego [42].

Zgodne z obowiązującymi wytycznymi, klasyfikacja cTNM jest obecnie ustalana na podstawie badania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej dla pacjentów z guzami okrężnicy oraz TK klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz rezonansu magnetycznego (MR) miednicy małej dla pacjentów z rakami odbytnicy. W celu ujednoczenia opisów badań MR miednicy małej, wypracowano schemat opisu radiologicznego MR miednicy małej dla pacjentów z rakiem odbytnicy, uwzględniający tak ważne kwestie, jak odległość nacieku od powięzi mezorektum (ang. Mesorectal Fascia – MRF), czy określenie cechy naciekanie naczyń żylnych poza ścianą jelita (ang. Extramural Venous Invasion – EMVI) stanowiące podstawę do odpowiedniej kwalifikacji pacjentów do leczenia.

2.5.1 KLASYFIKACJA TNM I STOPNIE ZAAWANSOWANIA

Klasyfikacja TNM opracowana przez AJCC oraz UICC opiera podział guzów odbytnicy na trzech zmiennych cechach: T – określającej głębokość nacieku guza poprzez ścianę jelita, N – określającą przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz M – określająca przerzuty odległe, w tym do pozaregionalnych węzłów chłonnych [42]. Charakterystyka poszczególnych cech została przedstawiona w tabeli 2,3 i 4.

STOPIEŃ	OPIS
Tx	guz pierwotny nie może być oceniony
T0	brak cech guza pierwotnego
Tis	rak <i>in situ</i> – wewnątrz nabłonka lub naciek blaszki właściwej błony śluzowej
T1	guz nacieka warstwę podśluzówkową
T2	guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	guz nacieka warstwę podsurowiczą lub niepokryte otrzewną tkanki okołookrężnicze lub okołodbytnicze
T4a	guz powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4b	guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury anatomiczne

Tabela 2. Cecha T wg 8 klasyfikacji TNM dla raka odbytnicy [42].

STOPIEŃ	OPIS
Nx	regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	brak przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	przerzut w 1 regionalnym węźle chłonnym
N1b	przerzut w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych
N1c	depozyt nowotworowy (depozyty nowotworowe), czyli guzek satelitarny w warstwie podsurowiczej lub niepokrytych otrzewną tkankach miękkich okołookrężniczych lub okołodbytniczych, bez przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych
N2a	przerzuty w 4-6 regionalnych węzłach chłonnych
N2b	przerzuty w co najmniej 7 regionalnych węzłach chłonnych

Tabela 3. Cecha N wg 8 klasyfikacji TNM dla raka odbytnicy [42].

STOPIEŃ	OPIS
M0	przerzut odległy nieobecny
M1a	przerzuty ograniczone do jednego narządu (wątroba, płuco, jajnik, pozaregionalny węzeł chłonny/węzły chłonne
M1b	przerzuty w więcej niż jednym narządzie bez przerzutów do otrzewnej
M1c	Przerzuty do otrzewnej bez lub z przerzutami do innych organów

Tabela 4. Cecha M wg 8 klasyfikacji TNM dla raka odbytnicy [42].

Analizując charakterystykę cechy T warto zwrócić uwagę na stopień Tis, który w przypadku raków jelita grubego określa raka śródśluzówkowego bez cech naciekania błony podśluzowej, której przekraczanie uznano za cechę świadczącą o inwazyjności guza. Jest to istotna różnica w stosunku do innych nowotworów przewodu pokarmowego, gdzie cechą określającą inwazyjność jest naciekanie błony podstawnej. Ponadto w stopniu T4a w przypadku raków okrężnicy znalazły miejsce guzy z perforacją i przyleganiem komórek do otrzewnej trzewnej bez cech jej przekraczania. Ze względu na odrębną budowę odbytnicy zmiany te nie dotyczą guzów położonych poniżej załamka otrzewnej. Inne zmiany, które zostały wprowadzone w porównaniu z 7 edycją klasyfikacji TNM obejmują wprowadzenie cechy M1c identyfikującej pacjentów z rakowatością otrzewnej – przerzutami do otrzewnej. W przypadku cechy M obecność stopnia M1c charakteryzuje się zdecydowanie gorszym rokowaniem przeżyć 5-letnich (OS), chociaż dzięki wprowadzeniu nowoczesnych technik leczenia, takich jak chirurgia cytoredukcyjna połączona z dootrzewnową chemioterapią perfuzyjną w hipertermii, udało się uzyskać poprawę wyników leczenia również w tym zakresie.

Ponadto przy kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem odbytnicy znalazła również zastosowanie 5 edycja klasyfikacji TNM określająca cechę T3 w zależności od odległości nacieku od MRF. Na jej podstawie wyodrębniono stopnie:

- T3a z naciekiem 0-5 mm do MRF
- T3b z naciekiem 5-10 mm do MRF
- T3c z naciekiem 10-15 mm do MRF
- T3d z naciekiem powyżej 15 mm do MRF

Na podstawie danych klinicznych guzy w stopniu T3c oraz T3d uznano za nowotwory z zagrożonym marginesem radialnym, które wymagają leczenia przedoperacyjnego.

W oparciu o klasyfikację TNM pacjentów przydziela się do odpowiednich stopni zaawansowania klinicznego dla których określone są okresy przeżyć pięcioletnich. Zaszeregowanie do poszczególnych stopni zaawansowania przedstawiono w tabeli nr. 5. Podział ten jednak budzi wiele kontrowersji, chociażby przez nieuwzględnienie cechy N0+, czyli pacjentów, u których stwierdzono do 20 izolowanych komórek nowotworowych w węzle chłonnym, jak również z powodu niedostatecznego uwydatnienia wyższego znaczenia prognostycznego cechy T w porównaniu do cechy N [42].

STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO	TNM
0	TisN0M0
I	T1-2N0M0
IIA	T3N0M0
IIB	T4aN0M0
IIC	T4bN0M0
IIIA	T1-2N1M0 lub T1N2aM0
IIIB	T3-4aN1M0 lub T2-3N2aM0 lub T1-2N2bM0
IIIC	T4aN2aM0 lub T3-4aN2bM0 lub T4bN1-2M0
IVA	każde T, każde N, M1a
IVB	każde T, każde N, M1b

Tabela 5. Podział na stopnie zaawansowania raka odbytnicy

2.5.2 KLASYFIKACJA DUKES'A W MODYFIKACJI ASTERA I COLLERA

Kolejną klasyfikacją mającą na celu uporządkowanie stopni zaawansowania raka jelita grubego, a co za tym idzie określenie prognozy dotyczące leczenia i okresów przeżyć pięcioletnich jest skala Dukes'a w modyfikacji Astera i Collera. Podobnie jak klasyfikacja TNM nie jest ona wolna od wad. Nie uwzględnia ona zmiennych mających wpływ na rezultaty prowadzonej terapii jak choćby ogólny stan zdrowia i choroby towarzyszące, oraz nie uwzględnia ona inwazyjności nowotwory w oparciu o cechy złośliwości histologicznej czyli tzw. cechy G nowotworu. Niezależnie od zastrzeżeń dotyczących obu tych skal można zauważyć dla nich analogiczne prawidłowości w prognozowaniu czasu przeżycia całkowitego (ang. overall survivor – OS). W przypadku raków przedinwazyjnych (pTis wg TNM i A wg Dukes'a) przeżycia 5-letnie wynoszą 100% ze względu na brak przerzutowania przez te guzy. Wczesne raki w stopniach I-II wg TNM oraz B1-B2 wg Dukes'a osiągają OS w granicach 65-90% przy prawidłowo prowadzonym leczeniu. Wyraźne pogorszenie osiąganych OS wiąże się z zajęciem węzłów chłonnych i klasyfikacją pacjentów do stopnia III wg TNM oraz C wg Dukes'a a stwierdzenie przerzutów odległych (IV stopień wg TNM oraz D wg Dukes'a)

pozwała na uzyskanie 5-letniego OS jedynie u około 8% pacjentów [43]. Podział stopni zaawansowania wg klasyfikacji Dukes'a w modyfikacji Astera i Collera przedstawiono w tabeli nr 6.

STOPIEŃ	OPIS
A	Rak ograniczony do błony śluzowej
B1	Naciekanie błony mięśniowej bez jej przekraczania. Brak przerzutów do węzłów chłonnych
B2	Naciekanie błony mięśniowej z naciekiem na tkanki okołookrężnicze lub otrzewną. Brak przerzutów do węzłów chłonnych
C1	B1 + przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
C2	B2 + przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
D	Przerzuty odległe do innych narządów

Tabela 6. Klasyfikacja Dukes'a w modyfikacji Astera i Collera [43].

2.5.3 SKALA HAGGITTA I KIKUCHI

Zastosowanie kolonoskopii jako narzędzia terapeutycznego u pacjentów u których zdiagnozowano polipy jelita grubego i odbytnicy stało się możliwe dzięki upowszechnieniu dostępu do badań endoskopowych. W przypadku stwierdzenia w usuniętym polipie raka inwazyjnego, wykorzystywane są skale oceny głębokości naciekania błony podśluzowej ściany jelita przez raka dla polipów (skala Haggitta dla polipów uszypułowanych oraz skala Kikuchi dla polipów siedzących) w celu odpowiedniej kwalifikacji do dalszego postępowania.

W przypadku polipów uszypułowanych, oprócz oceny radykalności usunięcia najważniejszym ocenianym parametrem jest głębokość naciekania błony podśluzowej polipa. Ma to swoje olbrzymie implikacje w trakcie planowania dalszego postępowania z pacjentem przez konsylium. W przypadku radykalnie usuniętych polipów w skali 1-3 wg Haggitta, ryzyko

niepowodzenia leczenia w postaci nawrotu miejscowe lub rozsiewu do węzłów chłonnych jest niewielkie i szacowane na 0-5,5%. Pozwala to na pozostawienie pacjenta w ścisłej obserwacji endoskopowej i radiologicznej prowadzonej w przygotowanym do tego działania ośrodku. Działanie takie umożliwia uniknięcie rozległego zabiegu, a tym samym na ograniczenie ryzyka wystąpienia powikłań. Ponadto, ogranicza koszty związane z prowadzonym leczeniem. W przypadku raków w polipie zakwalifikowanych po usunięciu do stopnia 4, ryzyko niepowodzenia leczenia wzrasta do 21-27% i nie pozwala na pozostawienie pacjenta jedynie w obserwacji. Chorzy z takim rozpoznaniem kwalifikowani są do zabiegu radykalizującego najczęściej po oznaczeniu zmiany po polipektomii tuszem węglowym. Ocena głębokości naciekania raka w polipie uszypułowanym wg skali Haggitta przedstawiono w tabeli nr 7.

POZIOM	GŁĘBOKOŚĆ NACIEKU
1	Błona podśluzowa głowy polipa
2	Błona podśluzowa szyi polipa
3	Błona podśluzowa szypuły polipa
4	Błona podśluzowa ściany jelita poniżej szypuły polipa

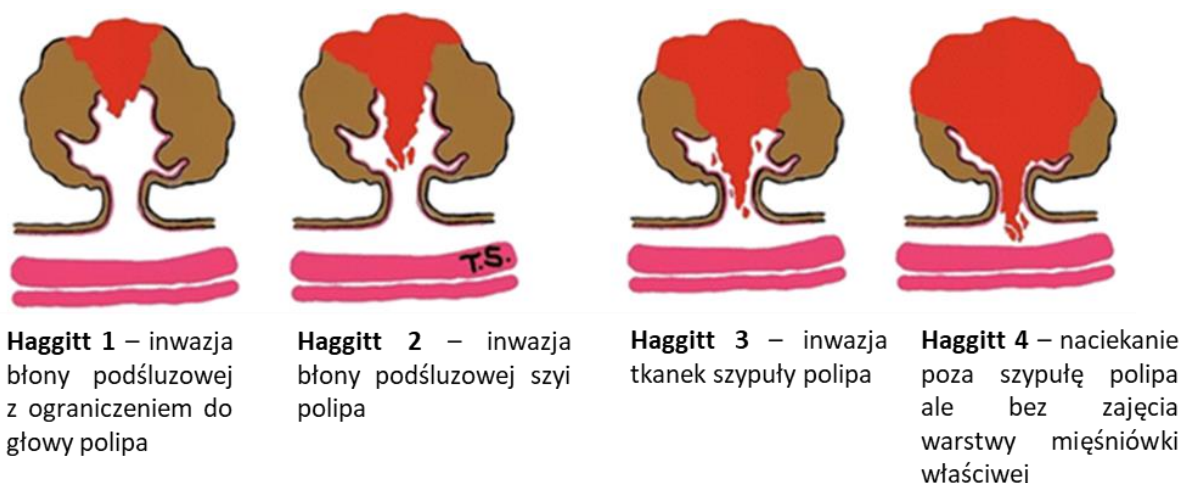
Tabela 7. Ocena głębokości naciekania błony podśluzowej ściany jelita przez raka dla polipów uszypułowanych według Haggitt i wsp [44].

W analogiczny sposób do oceny głębokości nacieku raka w przypadku polipów siedzących służy skala Kikuchi. Ocena radykalności histopatologicznej często bywa utrudniona z powodu pofragmentowania preparatu. W przypadku możliwej oceny radykalnego usunięcia polipa i zakwalifikowana go do grupy sm1, ryzyko niepowodzenia leczenia wynosi 1-3% i możliwe jest pozostawienie pacjenta w ścisłej obserwacji endoskopowo radiologicznej. Podobnie w przypadku polipów zakwalifikowanych do grupy sm2, gdzie ryzyko niepowodzenia wzrasta do 8%. Wymaga to jednak przedyskutowania z pacjentem zarówno ryzyka jak i zalet wynikających z takiego postępowania. Pacjenci grupy sm3 kwalifikowani są do zabiegów radykalizujących ze względu na ryzyko niepowodzenia leczenia wynoszące 23% [45]. Ocenę głębokości naciekania raka polipie siedzącym wg

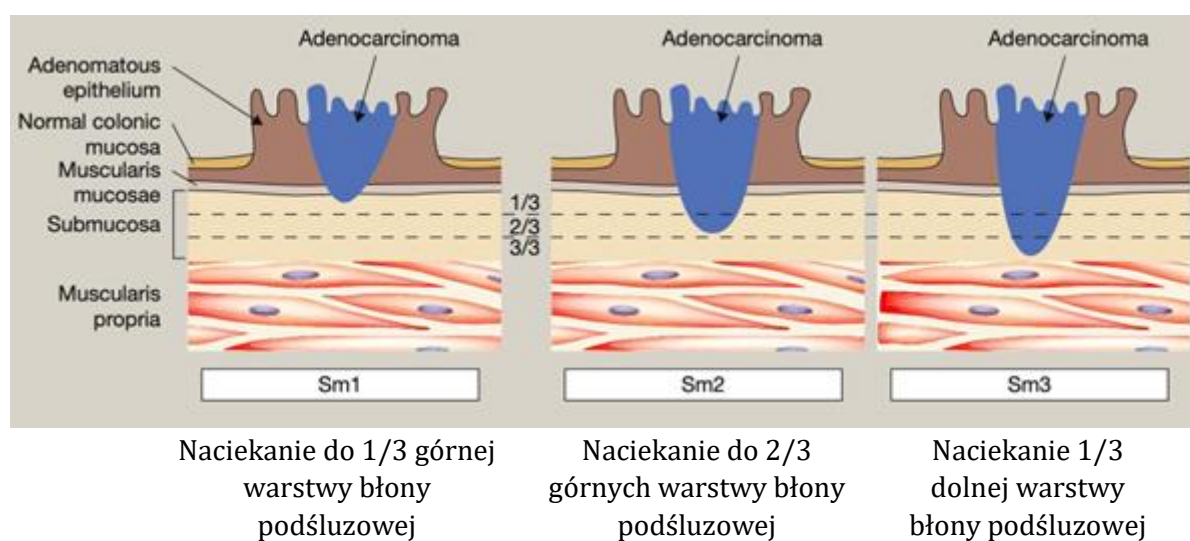
Kikuchi przedstawiono w tabeli nr 8. Graficzną charakterystykę raka w polipie uszypułowanym przedstawiono na Rycinie nr 5, a raka w polipie siedzącym na Rycinie nr 6.

STOPIEŃ	GŁĘBOKOŚĆ NACIEKU
sm1	Górna 1/3 błony podśluzowej
sm2	Środkowa 1/3 błony podśluzowej
sm3	Dolna 1/3 błony podśluzowej

Tabela 8. Ocena głębokości naciekania błony podśluzowej ściany jelita przez raka dla polipów siedzących według Kikuchi i wsp. [45].



Rycina nr 5. Graficzna prezentacja skali Haggitta [44].



Rycina nr 6. Graficzna prezentacja skali Kikuchi [45]

2.5.4 KLASYFIKACJA RULLIER

Kwalifikacja do leczenia pacjentów z nisko położonymi guzami odbytnicy przysparza szczególnych trudności. Decyzja terapeutyczna musi być odpowiedzialnie wyważona pomiędzy onkologiczną radykalnością leczenia, technicznymi możliwościami wykonania zabiegu, doświadczeniem chirurga i ośrodka w wykonywaniu określonych procedur oraz oczywiście oczekiwaniami pacjenta. W przypadkach rozstrzygających pomiędzy kwalifikacją do operacji oszczędzającej narząd (zwieracz odbytu) a operacją z pozostawieniem trwałej kolostomii (Abdomino Sacral Amputation od Rectum - ASAR) pod uwagę bierze się szereg czynników takich jak ogólny stan wydolności pacjenta, siłę i funkcjonalność zwieracza odbytnicy, położenie guza względem połączenia odbytowo odbytniczego (Ano – Rectal Junction - ARJ) oraz stosunek do struktur anatomicznych miednicy (takich jak zwieracz zewnętrzny i wewnętrzny odbytu). Do określenia lokalizacji guza wykorzystywane są techniki radiologiczne w postaci MR, badanie endoskopowe – kolonoskopia i anoskopia oraz badanie *per rectum*. Podział lokalizacji guzów dystalnej odbytnicy podczas ewentualnej kwalifikacji do operacji TaTME został przedstawiony w klasyfikacji Rullier [41]. W tabeli nr 9.

STOPIEŃ	OPIS
Ia	Guz położony powyżej 2 cm od ARJ
Ib	Guz położony 1-2 cm od ARJ
II	Guz położony poniżej 1 cm od ARJ
III	Naciekanie wewnętrznego zwieracza odbytu
IV	Naciekanie zewnętrznego zwieracza odbytu

Tabela 9. Klasyfikacja Rullier dla nisko położonych guzów odbytnicy [41]

Na podstawie przeprowadzonego badania Rullier i wsp. uznał, że guzy należące do grup Ia, Ib, II i III mogą być kwalifikowane do operacji oszczędzających aparat zwieraczyowy odbytnicy takich jak Transanal Total Mesorectum Excision (TaTME) [41]. Warunkiem przeprowadzenia tego typu operacji jest zachowanie i potwierdzenie prawidłowego funkcjonowania zwieraczy odbytu oraz wyrażenie zgody przez pacjenta na takie leczenie.

Guzy z grupy IV nie są kwalifikowane do operacji oszczędzającej narząd ze względu na trudności uzyskania radykalności onkologicznej oraz koniecznością usunięcia wraz z guzem i naciekiem części zwieracza zewnętrznego odbytu, co upośledza jego funkcjonowanie i wpływa na znaczne pogorszenie komfortu życia np. poprzez zespół niskiej przedniej resekcji (low anterior resection syndrome – LARS) [46].

2.6 LECZENIE OPERACYJNE RAKA ODBYTNICY

2.6.1 HISTORIA LECZENIA RAKA ODBYTNICY

Podjęcie do leczenia nowotworów odbytnicy uległo zmianie na przestrzeni lat. Jednym z najważniejszych kroków poczynionych w rozwoju chirurgii raka odbytnicy było opracowanie techniki brzuszno-kroczonego odjęcia odbytnicy (APR – ang. Abdominoperineal resection) przez Williama Milesa w 1908 roku [47]. U podstaw tej techniki znalazła się hipoteza cylindrycznego szerzenia się komórek nowotworowych oraz powstawanie przerzutowych drógą chłonną wzdłuż węzłów chłonnych leżących w okolicy odbytnicy. Technika ta, oparta na szerokim wycięciu tkanek, była obarczona dużym ryzykiem krwawienia oraz powikłań okołoperacyjnych. Przyniosła ona jednak znaczącą poprawę w zakresie przeżyć pięcioletnich wśród leczonych z jej wykorzystaniem pacjentów. Elementy tej metody do dziś wykorzystywane są w wielu placówkach w przypadku nisko położonych guzów odbytnicy. Kontrowersje dotyczące kwalifikacji do APR pacjentów z guzami górnej odbytnicy przyczyniły się do opracowania techniki znanej do dziś jako operacja Hartmana. Polega ona na zamknięciu na głucho kikuta odbytnicy poniżej guza z jednoczesną resekcją górnej odbytnicy wraz z guzem i wytworzeniu stałej kolostomii z kikuta zstępnicy. Zastosowanie tego rozwiązania pozwoliło ograniczyć śmiertelność okołoperacyjną u pacjentów, u których wykonywanie operacji APR nie było konieczne [47,48].

W kolejnych dekadach, na podstawie obserwacji prowadzonych przez Dukes'a i wsp., udało się udowodnić, iż ryzyko wznowy miejscowej określone przez Miles'a było mocno przeszacowane. Doprowadziło to do ograniczenia wskazań do wykonywania operacji APR oraz wprowadzenia techniki przedniej resekcji odbytnicy (ang. Anterior resection – AR) dla pacjentów z guzami położonymi w górnej i środkowej części odbytnicy. Zmiana podejścia i zastosowanie nowych technik nie przyniosło jednak zmniejszenia odsetka wznów miejscowych, który wynosił w tamtych latach około 50% [47].

Największą zmianą sposobu operowania pacjentów z rakiem odbytnicy było wprowadzenie w 1984 roku przez Richarda Healda techniki TME (ang. Total Mesorectal Excision)[48], polegająca na usunięciu odbytnicy w jednym bloku tkankowym wraz z otaczającą ją tkanką tłuszczową zawierającą węzły chłonne, tzw. *mezorectum*. Preparowanie odbytnicy zaproponowane przez Healda odbywa się z użyciem elektronarzędzi w warstwie beznaczyniowej nazywanej „Holy Plane”. Technika TME przyczyniła się do drastycznego spadku częstości występowania wznów miejscowych i jest obowiązującym do dziś standardem operowania pacjentów z rakiem odbytnicy. Kolejne doniesienia, m.in. Phila Quirka z 1986 roku, pozwoliły ustalić czynniki ryzyka wznowy miejscowej, takie jak zajęty przez naciek raka margines radialny czy jakość wyciętego mezorektum [49]. Technika TME została zaimplementowana w DCO w roku 1998. W kolejnych latach oprócz rozwoju i doskonaleniu techniki TME zaproponowano technikę brzuszno krzyżowej amputacji odbytnicy - Abdominal Sacral Amputation of Rectum (ASAR) będącą modyfikacją brzuszno kroczonej amputacji odbytnicy ogłoszonej przez Miles’a[50].

Rozwój techniki operacyjnej nie byłby możliwy bez rozwoju technologicznego. Niezwykle istotnym wydarzeniem w tym obszarze było wprowadzenie do użytku staplerów chirurgicznych. Wynalazek wywodzący się z ZSRR został opatentowany w USA przez chirurga rosyjskiego pochodzenia Ravitcha. Zastosowanie zszywek automatycznych pozwoliło na skrócenie czasu operacji, zmniejszenie ubytku krwi, ale również wpłynęło na jakość wykonywanych zespołów i wynikających z tego powikłań okołoperacyjnych [51]. Obecnie największy postęp w zakresie technologii medycznej obserwowany jest w chirurgii małoinwazyjnej. Wprowadzenie technik laparoskopowych z wykorzystaniem narzędzi wysokoenergetycznych pozwoliło na przyspieszenie rekonwalescencji pacjenta, zmniejszenie bólu pooperacyjnego, zmniejszenie śródoperacyjnej utraty krwi, odsetka powikłań a co za tym idzie skrócenie czasu pobytu w szpitalu. Kolejnym etapem wydaje się być rozwój chirurgii robotowej niosący za sobą kolejny przeskoc technologiczny [50].

Kolejnym ogniwem całościowego podejścia do opieki nad pacjentem było wprowadzenie zasad przyspieszonego powrotu do zdrowia po operacjach chirurgicznych – protokołu ERAS. Ten zbiór wytycznych poparty dowodami naukowymi obejmuje zasady przygotowania do operacji, prowadzenia znieczulenia, stosowania technik operacyjnych oraz opieki nad pacjentem w okresie pooperacyjnym. Zaobserwowano iż, stopień wprowadzenia

zaleceń ERAS koreluje z uzyskiwaniem dobrych wyników leczenia, ilości powikłań, skróceniem czasu pobytu w szpitalu oraz ograniczeniem kosztów leczenia [52,53].

2.6.2 OGÓLNE ZASADY LECZENIA RAKA ODBYTNICY

Leczenie pacjentów z rozpoznany rakiem odbytnicy stanowi bardzo złożony proces. Wymaga pełnego zaangażowania specjalistów ze wszystkich gałęzi onkologii, zarówno chirurgów, radioterapeutów, chemioterapeutów, jak również radiologów, patomorfologów, koordynatorów leczenia oraz genetyków. Prawidłowo przebiegająca współpraca pomiędzy personelem, komunikacja oraz stały nadzór nad przebiegiem ścieżki pacjenta stwarzają możliwość skutecznego leczenia pacjentów z chorobą nowotworową. W celu ujednoczenia procesu diagnostyczno- terapeutycznego opracowano szereg wytycznych, które okresowo są aktualizowane zgodnie z obowiązującą wiedzą medyczną. Wykorzystanie dostępnych narzędzi medycznych do leczenia poszczególnych przypadków chorobowych uzależnione jest od stopnia zaawansowania nowotworu. W leczeniu nowotworów przedinwazyjnych najczęściej wykorzystywana jest technika endoskopowa. Może mieć ona postać polipektomii lub mukozektomii [54]. Zastosowanie najmniej inwazyjnej techniki, oprócz oczywistego obniżenia kosztów leczenia, pozwala na szybki powrót pacjenta do normalnego funkcjonowania jak również nie naraża go na możliwe powikłania okołoperacyjne. Co ważne ograniczona rozległość zabiegu pozwala na utrzymanie stosunkowo dobrego komfortu życia. Niezaprzeczalną zaletą takiego postępowania jest jego powtarzalność i możliwość ponownych zabiegów nawet w zakresie tego samego odcinka jelita. Warto dodać, że nie każda zmiana o charakterze polipa czy nowotworu o charakterze przedinwazyjnym może być usunięta w trakcie zabiegu kolonoskopii. Zmienną mającą wpływ na przebieg procesu jest ocena endoskopisty, jego doświadczenie pozwalające w określonych przypadkach na zastosowania technik resekcyjnych [54,55].

Alternatywą dla zmian położonych w okrężnicy, które nie mogą zostać usunięte endoskopowo, głównym narzędziem leczenia pozostają zabiegi resekcyjne obejmujące określone części jelita grubego [56,57]. Inaczej jest w przypadku zmian położonych w zakresie odbytnicy. Istnieje tutaj szereg technik pozwalających na miejscowe wycięcie zmiany [57], a wśród nich jest opracowana przez Buessa technika TEM (ang. Transanal Endoscopic Microsurgery) lub stosowana obecnie technika TAMIS (ang. – Transanal Minimally Invasive Surgery) polegające na pełnościennym usunięciu zmiany położonej w odbytnicy oraz

zaopatrzenie ubytku tkanek w endoskopie operacyjnym. Techniki te charakteryzuje się dobrym wglądem w pole operacyjne, swobodnym dostępem do miejsca operowanego a w okresie pooperacyjnym szyłą rekonwalescencją oraz skróceniem okresu pobytu szpitalnego i małym odsetkiem powikłań w porównaniu do klasycznych zabiegów resekcyjnych w obrębie odbytnicy [58,59]. Opanowanie techniki operacyjnej wymaga wykonania określonej ilości procedur, optymalnie pod nadzorem osoby doświadczonej w danej technice operacyjnej. Jest to tzw. krzywa uczenia. Ze względu na jej stromy przebieg w przypadku technik TEM i TAMIS, zabiegi te powinny być wykonywane jednak jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach o stałym napływie dużej liczby pacjentów. Zastosowanie technik miejscowego wycięcia w leczeniu nowotworów odbytnicy ograniczone jest jednak do zmian łagodnych, przedinwazyjnych oraz raków w polipie o stopniu zaawansowania nie większym niż T1N0 sm1-2. W przypadku bardziej zaawansowanych nowotworów ryzyko niepowodzenia leczenia wzrasta do nieakceptowalnego poziomu i nie może być rekomendowane jako metoda z wyboru o czym wspomniano powyżej [59].

W przypadku guzów odbytnicy dobór techniki operacyjnej staje się bardziej złożony i do wykorzystania pozostaje więcej narzędzi i możliwości. Zależność położenia guza względem ARJ determinuje technikę resekcji, która może być wykonana laparoskopowo lub w sposób klasyczny, na otwarcie. Możliwy jest wybór przedniej resekcji odbytnicy z zespoleniem jelitowym, operacji sposobem Hartmanna, ASAR albo TaTME. Wpływa na decyzję odnośnie techniki jest wieloczynnikowy i oprócz odległości od ARJ uwzględnia między innymi stopień zaawansowania, obciążenia chorobowe, przebyte operacje w zakresie jamy brzusznej, wydolność kompleksu zwieraczy odbytu oraz przebyte leczenie przedoperacyjne. Opierając się o skalę TNM klasyfikacja guzów jako T1-2N0M0 skutkuje wyborem leczenia operacyjnego jako leczenia z wyboru pierwszej kolejności i na ogół nie wymaga leczenia neoadiuwantowe w postaci RTH lub CHTH [60]. Na podstawie wytycznych NCCN, wyjątkiem w tym przypadku są pacjenci z guzami T2N0M0 kwalifikowani do operacji TaTME. Ze względu na ultra niskie położenie guza, możliwość szerzenia się przerzutów pozaregionalnymi węzłami chłonnymi oraz pozostawienie aparatu zwieraczowego, uwzględnia się w trakcie kwalifikacji do leczenia, przeprowadzenie radioterapii przedoperacyjnej wg schematu 5x5Gy. Wprowadzenie pojęcia zagrożenia marginesu radialnego opisywanego poprzez głębokość nacieku powięzi mezorektum w badaniu MR miednicy małej otworzyło drogę do leczenia przedoperacyjnego w grupie pacjentów z

guzami T3 [61,62]. W tym zaawansowaniu w przypadku zmian opisanych jako cT3a-b nie wykazano przewagi postępowania z radioterapią przedoperacyjną nad samodzielnym leczeniem chirurgicznym. W celu zmniejszenia ryzyka powstania wznowy miejscowej w obrębie miednicy małej, pacjenci z rozpoznanymi rakami odbytnicy w stopniu zaawansowania wg TNM cT3c-d kwalifikowani są do leczenia neoadiuwantowego w postaci samodzielnej radioterapii lub radioterapii skojarzonej z chemioterapią. Dobór techniki leczenia przedoperacyjnego uwarunkowany jest przez ewentualne zajęcie węzłów chłonnych oraz naciekanie okolicznych tkanek i narządów, które w istotny sposób pogarszają rokowanie pacjenta, wyniki leczenia a także wpływają na wzrost ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych [63,64]. Dodatkowym czynnikiem rokowniczym wpływającym na kwalifikację do leczenia, ale również na rokowanie pacjentów jest dodatnia cech EMVI opisywana w badaniu MR miednicy. Udowodniono, że naciekanie naczyń mezorektum oraz ich zczopowanie masami nowotworowymi znacznie zwiększa ryzyko powstawania przerzutów odległych. Wobec powyższego uznano, że dodatnia cech EMVI w korelacji z wysokim markerem CEA jest wskazaniem do wykonania badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) przed rozpoczęciem leczenia [65]. Pacjenci kwalifikowani do skojarzonego leczenia neoadiuwantowego mogą być również rozpatrywani do dwóch schematów leczenia. Jednym z nich jest klasyczna radiochemioterapia przedoperacyjna trwająca 28 dni [66,67]. Drugi schemat, preferowany obecnie, jest oparty na RT w dawce 5x5 Gy oraz sekwencyjnej CHTH opartej na schematach XELOX lub FOLFOX [68]. Skuteczność tego leczenia została potwierdzona w badaniu Polskiej Grupy do Badań Raka Jelita Grubego, kierowanej prof. Bujko oraz prof. Lucjana Wyrwicza i Andrzeja Rutkowskiego z Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie. Nowy schemat leczenia został opracowany z udziałem 540 pacjentów podczas 5-letniej obserwacji i który prowadzony był w 39 ośrodkach w kraju. W badaniu wykazano, że jego skuteczność w obserwacji 5-letnich OS jest podobna jak w stosowanym dotychczas schemacie, przy czym cechuje się lepszą tolerancją leczenia oraz mniejszą toksycznością. Pacjenci u których w badaniach obrazowych opisano cechy naciekania innych narządów kwalifikowani są do rozległych resekcji wielonarządowych. Co ważne w badaniach wykazano wyższość radioterapii przedoperacyjnej nad radioterapią pooperacyjną. Zastosowanie schematu neoadiuwantowe RT jest istotne również z tego powodu, że w określonej liczbie przypadków (nawet do 50% wg Habr-Gama oraz około 7-11% wg Bujko) udaje się uzyskać całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) co pozwala uniknięcie

rozległego zabiegu u wyselekcjonowanej grupy pacjentów. Rozwiązanie to może być stosowane np. u osób w wieku podeszłym, z licznymi obciążeniami wynikającymi z chorób towarzyszących i wysokim ryzykiem powikłań okołoperacyjnych oraz u osób nie wyrażających zgody na wykonaniu procedury chirurgicznej. Należy jednak pamiętać, że wiąże się ono z ryzykiem odrostu guza nowotworowego a pacjent taki powinien podlegać ścisłemu nadzorowi w przygotowanym do tego ośrodku [69,70].

Leczenie pacjentów z rozsiałym rakiem odbytnicy stanowi oddzielny problem terapeutyczny. Dzięki osiągnięciom naukowym i wprowadzeniu nowych linii leczenia w tym przeciwciał monoklonalnych coraz częściej udaje się kontrolować przebieg choroby a w niektórych przypadkach nawet prowadzić leczenie mające na celu całkowite wyleczenie z choroby [71,72]. U pacjentów w stopniu wydolności fizycznej WHO 0-2, z rozsianą procesem nowotworowym i punkcie wyjścia w jelicie grubym oznaczane są mutacje w genach KRAS, NRAS i BRAF [73,74]. Pacjenci z chorobą oligometastatyczną mogą być w doświadczonych ośrodkach kwalifikowani do próby leczenia radykalnego w połączeniu z różnymi działaniami z zakresu chemioterapii jak i radioterapii zarówno na okolicę guza i regionalnych węzłów chłonnych jak również na pojedyncze ogniska meta poprzez kwalifikację do radioterapii stereotaktycznej – SBRT [75,76]. Podstawą takiego leczenia pozostają jednak działania chirurgiczne, do specjalisty w tej dziedzinie podczas konsylium należy ocena możliwości wykonania metastazektomii lub ablacji zmian meta. Ponadto pacjenci z rakowatością otrzewnej mogą być kwalifikowani do techniki CRS + HIPEC. Schorzenie to obserwowane jest dużo częściej u pacjentów z rakiem okrężnicy niż u tych leczonych z powodu raka odbytnicy i waha się wg literatury między 4% a 18% pacjentów z rakiem jelita grubego [77]. Dotyczy ono szczególnie pacjentów z rozpoznany rakiem o charakterze śluzowym i wiąże się ze śródtrzewnowym szerzeniem się przerzutów. Wystąpienie rakowatości otrzewnej w przebiegu raka okrężnicy wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania.

2.6.3 ROLA LECZENIA OPERACYJNEGO

Pomimo rozwoju technik radioterapeutycznych oraz wprowadzania nowych strategii i schematów leczenia cytostatycznego, chirurgia wciąż odgrywa kluczową rolę w leczeniu nowotworów odbytnicy [78]. Dowiedziono, że wprowadzenie i upowszechnienie techniki TME [79], preparowania w warstwie beznaczyniowej, usuwanie fragmentu jelita wraz z guzem i nacieczonymi tkankami en-bloc przyczyniło się do znaczącej poprawy wyników

leczenia Co ważne, badania obrazowe wykonane w trakcie diagnostyki, dają jedynie prawdopodobny obraz stopnia zaawansowania choroby. Ocena rzeczywistego stopnia zaawansowania możliwa jest dopiero po leczeniu operacyjnym i badaniu patomorfologicznym usuniętego preparatu. Wykonanie zabiegu radykalnego, pozwala na usunięciu zmienionego chorobowo odcinka jelita z marginesem zdrowych tkanek, ale również zaoszczędzeniem tych struktur, które pełnią istotną rolę w funkcjonowaniu pacjenta. Przykład stanowią nerwy splotu podbrzusznego mające wpływ zarówno na funkcje seksualne jak i opróżnianie pęcherza moczowego [80,81]. Technika umożliwiająca ich zachowanie nosi nazwę nerve sparing surgery. Radykalność zabiegu podlega oceniane przez lekarza patomorfologa, którego raport obejmuje w trójstopniową skalę, gdzie:

- R0 oznacza zabieg wykonany całkowicie radykalnie za zachowaniem marginesów tkankowych,
- R1 oznacza zabieg, który makroskopowo jest oceniany na radykalny, jednakże w badaniu pod mikroskopem stwierdzono nacieki nowotworowe w linii cięcia chirurgicznego z kolei
- R2 oznacza zabieg makroskopowo nieradykalny [82].

Ponadto w przypadku raków odbytnicy w badaniu histopatologicznym oceniana jest także jakość i kompletność wyciętego mezorektum. Jak dowodzą dane literaturowe, pomocna w ocenie jest tzw. klasyfikacja M.E.R.C.U.R.Y.. Została ona podzielona na 3 stopnie kompletności wycięcia mezorektum, tj.

- I^o – wycięcie kompletne – cechujące się gładkim, lśniącym mezorektum o nielicznych ubytkach nie głębszych niż 5 mm, z nienaruszonym marginesem radialnym, bez zwężenia stożkowego w części dystalnej
- II^o – wycięcie prawie kompletne – mezorektum nieregularne, o średniej objętości, z uszkodzeniami nie dochodzącymi do mięśniówki właściwej odbytnicy, z niewielkim zwężeniem stożkowym w części dystalnej oraz nieregularnym marginesem radialnym
- III^o – wycięcie niekompletne – o niewielkiej ilości mezorektum z głębokimi ubytkami sięgającymi mięśniówki właściwej odbytnicy, wyraźnym zwężeniem stożkowym w części dystalnej i nieregularnym marginesem radialnym [83].

MERCURY I	Kompletne	Mezorektum	Gładkie, nietknięte
		Uszkodzenia	Nieliczne, nie głębsze niż 5 mm
		Zwężenie stożkowe	Nieobecne
		CRM	Gładki, nietknięty
MERCURY II	Prawie kompletne	Mezorektum	O średniej objętości, nieregularne
		Uszkodzenia	Nie dochodzą do mięśniówki właściwej
		Zwężenie stożkowe	Niewielkie zwężenie stożkowe w części dystalnej
		CRM	Nieregularny
MERCURY III	Niekompletne	Mezorektum	Niewielka objętość
		Uszkodzenia	Głębokie ubytki sięgające mięśniówki
		Zwężenie stożkowe	Wyraźne zwężenie stożkowe
		CRM	Nieregularny

Tabela 10. Klasyfikacja M.E.R.C.U.R.Y. kompletności wycięcia mezorektum [83]

Ważnym elementem oceny patomorfologicznej preparatu pooperacyjnego jest określenie liczby i statusu usuniętych węzłów chłonnych. Stanowi to podstawę ustalenia wskazania do dalszego leczenia uzupełniającego. Przyjętym standardem jest usunięcie minimum 12 węzłów chłonnych, przy czym w przypadku pacjentów, którzy przebyli radioterapię dopuszczalna jest ich mniejsza liczba po ponownej ocenie preparatu przez specjalistę histopatologa

Warto nadmienić, że w trakcie badania histopatologicznego możliwe jest oznaczenie niestabilności mikrosatelitarnej polegającej na zwiększeniu lub zmniejszeniu alleli na skutek zwiększenia lub zmniejszenia ilości nukleotydów podczas replikacji DNA. Stwierdzenie wyżej wymienionej niestabilności umożliwia podjęcie decyzji terapeutycznej odnośnie leczenia uzupełniającego w przypadkach o wątpliwych wskazaniach i korzyściach z jej zastosowania

jak również otwiera możliwości dla nowych schematów leczenia systemowego opartych na immunoterapii. Wykorzystywany w DCO raport histopatologiczny jest oparty na wytycznych Polskiego Towarzystwa Patologów i obecnie jest przedstawiany w sposób schematyczny, i ujednolicony. Wprowadzenie konsylium poterapeutycznego, podczas którego analizowany jest raport histopatologiczny a także wyniki leczenia systemowego pozwoliło na interdyscyplinarne podejmowanie dalszych decyzji terapeutycznych i ewentualne zmiany schematów leczenia w zależności od stanu i potrzeb pacjenta [83].

2.7 ASAR

Wprowadzenie techniki TME do operacji raka odbytnicy, jej standaryzacja i powtarzalność zaowocowały zmniejszeniem częstości występowania wznów miejscowych a co za tym idzie wpłynęło pozytywnie na odsetek OS. Wykorzystanie techniki preparowania mezorektum w przypadku pacjentów z nisko położonymi guzami odbytnicy może wiązać się trudnościami technicznymi związanymi z budową miednicy i ograniczonym polem widzenia. Problem ten dotyczy szczególnie mężczyzn. Ma to związek z węższą miednicą w stosunku do kobiet, a dodatkowo może być nasilany przez otyłość. W celu uzyskania radykalności onkologicznej konieczne jest zastosowanie zabiegu składającego się z dwóch etapów jak np. APR opracowany przez Miles'a. Zabieg ten składa się z etapu brzuszno-krzyżowego polegającego na wypreparowaniu odbytnicy aż do dna miednicy oraz uformowania stałej kolostomii oraz z etapu kroczonego obejmującego usunięcie odbytu wraz z kompleksem mięśni zwieraczy odbytu oraz wypreparowaną uprzednio w pierwszym etapie odbytnicą. Wykorzystanie tej techniki niosło za sobą kolejne zidentyfikowane trudności takie jak ograniczona widoczność w cylindrycznym polu operacyjnym, zwiększona śródoperacyjna utrata krwi, zwiększone ryzyko uszkodzenia innych struktur dna miednicy jak cewka moczowa, pochwa, prostata a także nerwy splotu podbrzusznego [84].

Alternatywą dla operacji Miles'a wykorzystywaną w niektórych krajowych i zagranicznych ośrodkach stała się operacja brzuszno-krzyżowej resekcji odbytnicy – ASAR. Po raz pierwszy zaprezentowana w 1998 wykorzystywała technikę TME w preparowaniu odbytnicy od strony jamy brzusznej. Innowacją w tej technice był dostęp od strony kości krzyżowej do której pacjent układany jest w tzw. pozycji scyzorykowej (ang. Jackknife position) z uniesionymi pośladkami do góry. Dostęp ten pozwala na szeroki wgląd w dno miednicy, czasami celem lepszej ekspozycji pola operacyjnego konieczne jest usunięcie kości

ogonowej. Po wycięciu częściowo usuniętej od strony brzucha odbytnicy dalsze preparowanie odbywa się pod kontrolą wzroku z uwidocznieniem tak ważnych elementów anatomicznych jak prostata czy tylna ściana pochwy. Pozwala to dodatkowo na częściowe usunięcie tych narządów w przypadku ich nacieczenia przez proces nowotworowy. Technika ta pozwoliła na ograniczenie śródoperacyjnej utraty krwi oraz ilości powikłań [85].

2.8 TaTME

Zarówno operacja APR jak i ASAR wiąże się z wyłonieniem stałej kolostomii. Fakt ten przez pacjentów traktowany jest jako stałe kalectwo i często nie jest przez nich do końca akceptowany. Pytanie o konieczność wyłonienia stomii pozostaje jednym z najczęściej poruszanych problemów podczas rozmowy z pacjentem i kwalifikacji do operacji.

Wraz z rozwojem techniki chirurgicznej oraz w związku z oczekiwaniami pacjentów nastąpił wzrost odsetka przednich resekcji odbytnicy oraz coraz częstsze wykonywanie niskich zespołów jelita grubego. Tendencja ta była zaobserwowana również w przypadku zabiegów wykonywanych techniką laparoskopową. Preparowanie laparoskopowe w ograniczonej małej przestrzeni jaką jest miednica mała związane jest jednak z wieloma trudnościami. Wynikają one między innymi z braku dostępności narzędzi takich jak haki chirurgiczne służące do unoszenia i odciągania tkanek, ograniczonej mobilności operowanego narządu ale również kąta widzenia kamery laparoskopowej czy możliwości artykulacji narzędzi chirurgicznych w tym przede wszystkim staplerów służących do zamykania i przecinania jelita poniżej guza nowotworowego. Trudności te są szczególnie nasilone w przypadku mężczyzn oraz osób otyłych. Efekt wskazanych perturbacji znalazł odzwierciedlenie w pracach Bina z 2016 roku oraz Marinello z 2015 [86,87]. W przedstawionych statystykach opartych na dużych grupach pacjentów wykazano niekompletne wycięcie mezorektum u 3% pacjentów w przypadku grupy 1044 chorych z badania Van der Pas aż do nawet 7,9% pacjentów z guzami położonymi w środkowej części odbytnicy i 9% pacjentów z guzami położonymi w dolnej odbytnicy z grupy 625 chorych ujętych w badaniu Marinello [87]. W badaniach tych wykazano również wysoki odsetek zajęcia marginesu radialnego, który w przypadku badania Van der Pas wyniósł aż 13,2% pacjentów. Uzyskanie tak wysokich odsetków zabiegów nieradykalnych mogło przyczynić się do niepowodzenia leczenia onkologicznego.

Wynikiem poszukiwań techniki operacyjnej pozwalającej na wykonywanie operacji laparoskopowych z zaoszczędzeniem kompleksu zwieraczowego odbytnicy z równoczesnym zachowaniem radykalności onkologicznej było zaproponowanie w 2010 roku przez zespół prof. Antonio Lacy z Barcelony techniki TaTME [88]. Operacja ta stała się szybko techniką wzbudzająca duże zainteresowanie. Niosła ona jednak za sobą duże wyzwania zarówno w aspektach technicznych jak również organizacyjnych dla funkcjonowania bloku operacyjnego. W oryginalnej wersji zaprezentowanej operacji wykorzystano nowy dostęp nazwany Cecil Approach. W ułożeniu tym procedura TaTME wykonywana jest równocześnie przez dwa zespoły chirurgów. Jeden z zespołów wykonuje część resekcyjną usuwając odbytnicę wraz z guzem aż do wysokości załamka otrzewnej z wykorzystaniem technik endoskopowych i laparoskopowych, natomiast drugi zespół chirurgów wykonuje mobilizację zstępnicy w taki sposób aby możliwe było wykonanie zespolenia. Alternatywne wykonanie techniki TaTME pozwala na przeprowadzenie jej przez jeden zespół chirurgów zmieniających w czasie zabiegu swoje miejsce i pole operacyjne lub wykonanie etapu brzuszego w sposób klasyczny poprzez laparotomię. Dostosowanie sali operacyjnej do wykonywanej procedury TaTME związane jest zatem z koniecznością zaopatrzenia w większą ilość sprzętu chirurgicznego, osobno dla każdego zespołu chirurgów, specjalnego stołu operacyjnego, uchwytów do umocowania kończyn dolnych a co najważniejsze zaangażowanie w czasie zabiegu 4 chirurgów oraz 4 instrumentariuszek. Wśród zalet techniki bez wątpienia można wymienić dobre uwidocznienie dolnej granicy guza stwarzające warunki do zamknięcia światła jelita i przecięcia jelita z zachowaniem pewnego marginesu dystalnego. Na dalszych etapach preparowanie pod kontrolą wzroku z wykorzystaniem kamery laparoskopowej zapewnia dobry wgląd w pole operacyjne, możliwość stworzenia sobie większej ilości miejsca poprzez preparowanie i podpychanie preparatu w kierunku do jamy brzusznej oraz dobrą kontrolę nad utratą krwi w trakcie zabiegu. Niewątpliwymi wadami zaś jest wymagająca technika operacji o stromej i długiej krzywej uczenia, oraz koszt wykonania samego zabiegu. Technika TaTME nie jest również wolna od ryzyka powikłań a ich spektrum jest bardzo szerokie i obejmuje między innymi uszkodzenie cewki moczowej, tylnej ściany pochwy lub prostaty, uszkodzenie nerwów splotu podbrzusznego z wynikającymi z tego faktu konsekwencjami czy krwawienie ze splotów przedkrzyżowych jak również nieszczelność zespolenia oraz powstawanie ropni w miednicy małej [89].

2.9 POWIKŁANIA POOPERACYJNE - SKALA CLAVIEN DINDO

Prowadzenie jakiegokolwiek leczenia pacjentów wiąże się z wystąpieniem powikłań zarówno tych mniej nasilonych, stosunkowo łatwych do leczenia, jak również takich, które stanowią poważne zagrożenie dla życia i zdrowia pacjentów. W przypadku leczenia chirurgicznego można je podzielić na te, które ujawniają się w ciągu 30 dni od operacji, najczęściej jeszcze przed wypisem ze szpitala, tzw. powikłania wczesne oraz na takie, które występują po upływie 30 dni, tzw. powikłania późne. Prowadzenie rzetelnej statystyki powikłań nałożone między innymi przez Ministerstwo Zdrowia oraz liczne organy certyfikujące szpitale wymaga wprowadzenia jednolitej klasyfikacji umożliwiającej gromadzenie tego typu danych. Jedną z najbardziej rozpowszechnionych klasyfikacji jest skala Clavien Dindo oraz jej późniejsze modyfikacje [90].

STOPIEŃ	DEFINICJA
1	Wystąpienie powikłania lub nieprawidłowości w przebiegu leczenia nie wymagające procedur chirurgicznych, endoskopowych czy radiologicznych – np. podanie leków przeciwbólowych, elektrolitów, przeciwwymiotnych
2	Powikłania wymagające leczenia z podaniem leków niedopuszczonych w stopniu I – np. przetoczenia krwi, żywienie pozajelitowe
3a	Powikłania wymagające leczenia chirurgicznego, endoskopowego lub radiologicznego bez konieczności znieczulenia ogólnego
3b	Powikłania wymagające leczenia chirurgicznego, endoskopowego lub radiologicznego z wykorzystaniem znieczulenia ogólnego
4a	Stan zagrożenia życia. Niewydolność jednego narządu wymagające pobytu w OIT
4b	Stan zagrożenia życia. Niewydolność więcej niż jednego narządu wymagające pobytu w OIT
5	Zgon pacjenta

Tabela 11. Powikłania pooperacyjne. Klasyfikacja Clavien Dindo [90].

Zakres zdarzeń wymagających uwzględnienia jako powikłanie jest niezwykle szeroki i nawet najmniejsze odstępstwo od stanu prawidłowego i przyjętego standardowego postępowania musi być odnotowane. Z uwagi na fakt, że nie wszystkie powikłania mają jednakową wagę zwyczajowo dzieli się je na te łagodne w stopniu I i II oraz te ciężkie III-V. W grupie powikłań ciężkich znajdują się między innymi krwawienia, nieszczelności zespolenia, perforacji przewodu pokarmowego, niedrożności przewodu pokarmowego, tworzące się ropnie i przetoki. Jak wykazano w badaniach występowanie powikłań pooperacyjnych ma bezpośredni wpływ na uzyskiwanie wyniku leczenia w postaci OS oraz rokowanie pacjentów. Ponadto powikłania pooperacyjne powodują wydłużenie czasu hospitalizacji a co za tym idzie podniesienie kosztów leczenia. Wynikiem tego są liczne działania mające na celu ograniczenie występowania komplikacji po przeprowadzonych zabiegach takie jak wprowadzanie prehabilitacji przedoperacyjnej, leczenie immunomodulującego mającego udowodniony wpływ na zmniejszenie ilości powikłań, ograniczanie modyfikowalnych czynników ryzyka, stosowanie technik małoinwazyjnych czy stosowanie protokołów mających na celu szybki powrót pacjentów do zdrowia jak np. wspomniany już protokół ERAS. [91]

3 CEL PRACY

1. Ocena wczesnych wyników leczenia pacjentów operowanych w Dolnośląskim Centrum Onkologii z wykorzystaniem techniki TaTME i ASAR.
2. Analiza porównawcza uzyskanych wyników z danymi opublikowanymi przez inne ośrodki i kwerenda danych literaturowych.
3. Potwierdzenie hipotezy, że operacja TaTME stanowi dobrą alternatywę dla wyselekcjonowanej grupy pacjentów pierwotnie kwalifikowanych do brzuszno krzyżowej resekcji odbytnicy.
4. Ocena techniki TaTME pod kątem bezpieczeństwa dla pacjentów z uwzględnieniem ryzyka i częstości występowania powikłań okołoperacyjnych.
5. Ocena techniki TaTME pod względem jakości leczenia onkologicznego, czyli uzyskania ujemnych marginesów resekcji, jak również występowania wznowy miejscowej oraz przerzutów odległych.

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAŁ BADAWCZY

Materiał badawczy niniejszej pracy doktorskiej stanowili pacjenci operowani w I Oddziale Chirurgii Onkologicznej DCO z wykorzystaniem techniki ASAR oraz TaTME w okresie od maja 2016 do marca 2019 tj. od momentu implementacji techniki TaTME w ośrodku. Pacjenci zostali podzieleni na grupę badaną oraz kontrolną zgodnie z wykonanymi procedurami operacyjnymi.

W celu ujednoczenia grup pacjentów kwalifikowanych do badania wprowadzono pojęcie pacjenta pierwszorazowego. Jako takiego określono pacjenta zgłaszającego się po raz pierwszy do leczenia z danym rozpoznaniem opartym na kodyfikacji ICD-10. Wprowadzenie definicji pacjenta pierwszorazowego spowodowało, iż zarówno do grupy badanej jak i grupy kontrolnej nie włączono pacjentów operowanych z powodu wznowy miejscowej procesu nowotworowego.

W przypadku każdego pacjenta włączonego do badania, prospektywnie zbierano dane stanowiące podstawę analizy statystycznej. Dane będące przedmiotem analizy opracowano na podstawie wywiadu lekarskiego, opisu badań obrazowych, kart kwalifikacji anestezyjologicznej do zabiegu, opisu procedury chirurgicznej, a także kart monitorowania powikłań oraz raportu patomorfologicznego po leczeniu. Na podstawie przeanalizowanej dokumentacji medycznej utworzono bazę danych, w której uwzględniono zmienne, w oparciu o które dokonano charakterystyki grupy kontrolnej i grupy badanej.

a. Płeć pacjenta (Tabela nr 12)

Płeć	TECHNIKA OPERACJI				Razem	
	TaTME		ASAR			
	N-liczba pacjentów	%	N-liczba pacjentów	%	N	%
Kobiety	11	17,74	22	46,81	33	30,28
Mężczyźni	51	82,26	25	53,19	76	69,72
razem	62	56,88	47	43,12	109	100,00

Tabela 12. Charakterystyka chorych zakwalifikowanych do operacji techniką TaTME i ASAR uwzględniająca płeć (podział liczbowy i procentowy kobiet i mężczyzn).

- b. Wiek pacjenta
- c. Wzrost i waga pacjenta
- d. BMI
- e. Odległość od zwieracza
- f. Odległość od połączenia odbytowo odbytniczego (Tabela 13 i 14)

Zmienna	N-liczba pacjentów	Średnia	Mediana
Wiek [lat]	47	63,11	62,00
Waga [kg]	47	75,47	73,00
Wzrost [cm]	47	168,87	168,00
BMI [kg/m ²]	47	26,43	26,55
Odległość od zwieracza [cm]	47	2,24	2,00
Odległość od połączenia odbytowo odbytniczego [cm]	47	1,23	1,00

Tabela 13. Tabela z zestawieniem przedstawiającą liczbę pacjentów grupy kontrolnej uwzględniającą wartości średnie i medianę wzrostu, wagi, BMI, odległość od zwieracza, odległość od połączenia odbytowo odbytniczego.

Zmienna	N-liczba pacjentów	Średnia	Mediana
Wiek [lat]	62	61,90	62,50
Waga [kg]	62	78,85	80,50
Wzrost [cm]	62	172,36	173,50
BMI [kg/m ²]	62	26,45	26,22
Odległość od zwieracza [cm]	62	3,82	4,00
Odległość od połączenia odbytowo odbytniczego [cm]	62	2,37	3,00

Tabela 14. Tabela z zestawieniem przedstawiającą liczbę pacjentów grupy badanej uwzględniającą wartości średnie i medianę wzrostu, wagi, BMI, odległość od zwieracza, odległość od połączenia odbytowo odbytniczego.

- g. Stopień wydolności fizycznej wg WHO (Tabela nr 15):

WHO	TECHNIKA OPERACJI				Razem	
	TaTME		ASAR			
	N-liczba pacjentów	%	N-liczba pacjentów	%	N-liczba pacjentów	%
0	44	70,97	30	63,83	74	67,89
1	18	29,03	17	36,17	35	32,11
razem	62	56,88	47	43,12	109	100,00

Tabela 15. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej chorych zakwalifikowanych do operacji techniką TaTME i ASAR, uwzględniająca procentowy udział pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu w zależności od skali WHO.

h. Ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych na podstawie skali ASA

ASA	TECHNIKA OPERACJI				Razem	
	TaTME		ASAR			
	N-liczba pacjentów	%	N-liczba pacjentów	%	N-liczba pacjentów	%
1	2	4,35	0	0,00	2	2,15
2	34	73,91	29	61,70	63	67,74
3	10	21,74	18	38,30	28	30,11
razem	46	49,46	47	50,54	93	100,00

Tabela 16. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej chorych zakwalifikowanych do operacji techniką TaTME i ASAR uwzględniająca procentowy udział pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu w zależności od skali ASA.

i. Rozpoznanie

Ostatecznie do badania włączono 109 pacjentów z czego 47 zakwalifikowano do grupy kontrolnej a 62 do grupy badanej, w obszarze których dokonano analizy uwzględniającej:

- j. Stopień zaawansowania klinicznego
- k. Przebyte leczenie przedoperacyjne
- l. Czas operacji

- m. Długość hospitalizacji po zabiegu**
- n. Wystąpienie powikłań na podstawie scali Calvien – Dindo**
- o. Rodzaj wykonanego zespolenia w przypadku operacji TaTME**
- p. Zajęcie marginesów chirurgicznych**
- q. Ilość usuniętych węzłów chłonnych**
- r. Wystąpienie wznowy miejscowej**
- s. Wystąpienie przerzutów odległych**

Wyniki otrzymane w ramach przeprowadzonej eksplikacji stanowiły podstawę do oceny wczesnych wyników leczenia pacjentów z nisko położonymi guzami odbytnicy, operowanych z zastosowaniem techniki operacyjnej Transanal Total Mesorectal Excision.

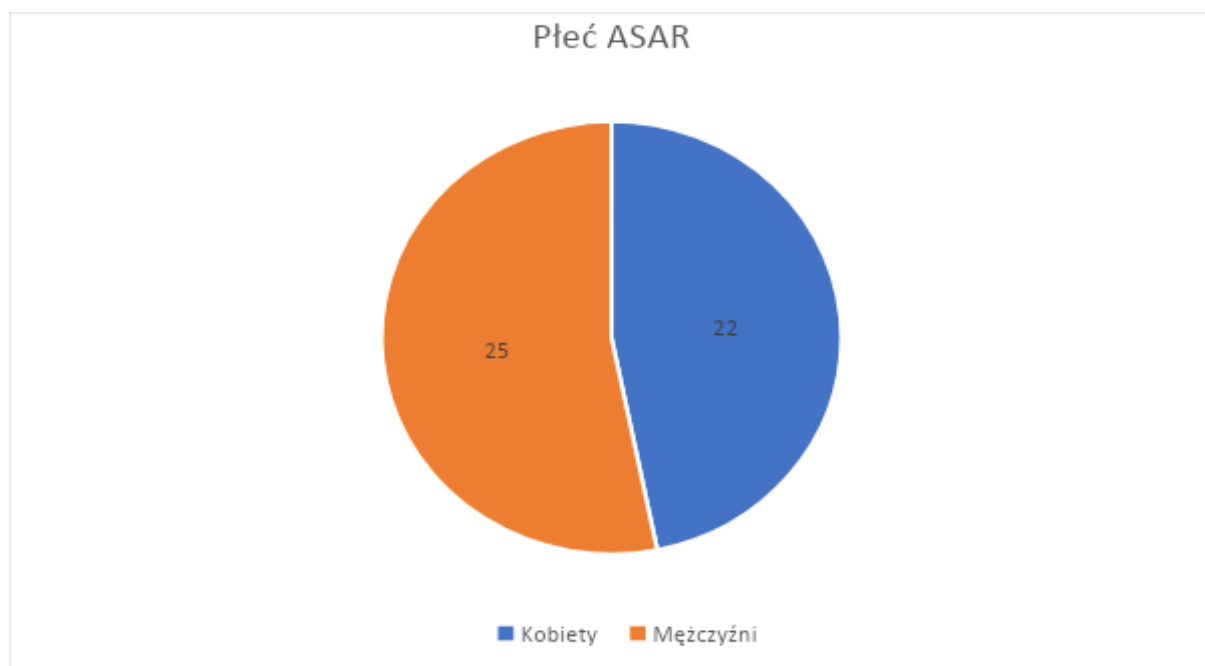
4.2 METODYKA ANALIZY STATYSTYCZNEJ

Analiza statystyczna została wykonana z wykorzystaniem pakietu statystycznego Statistica 13.3 (TIBCO Software INC, California, United States). W przypadku prób, których liczebność przekraczała 20, rozkład z próby statystyki U szybko zmierza do rozkładu normalnego (Siegel, 1956). Stąd też obok wartości statystyki U (skorygowanej ze względu na rangi wiązane) podano wartość p. Zastosowano statystykę Chi-kwadrat Pearsona jako podstawę testu istotności dla zmiennych jakościowych.

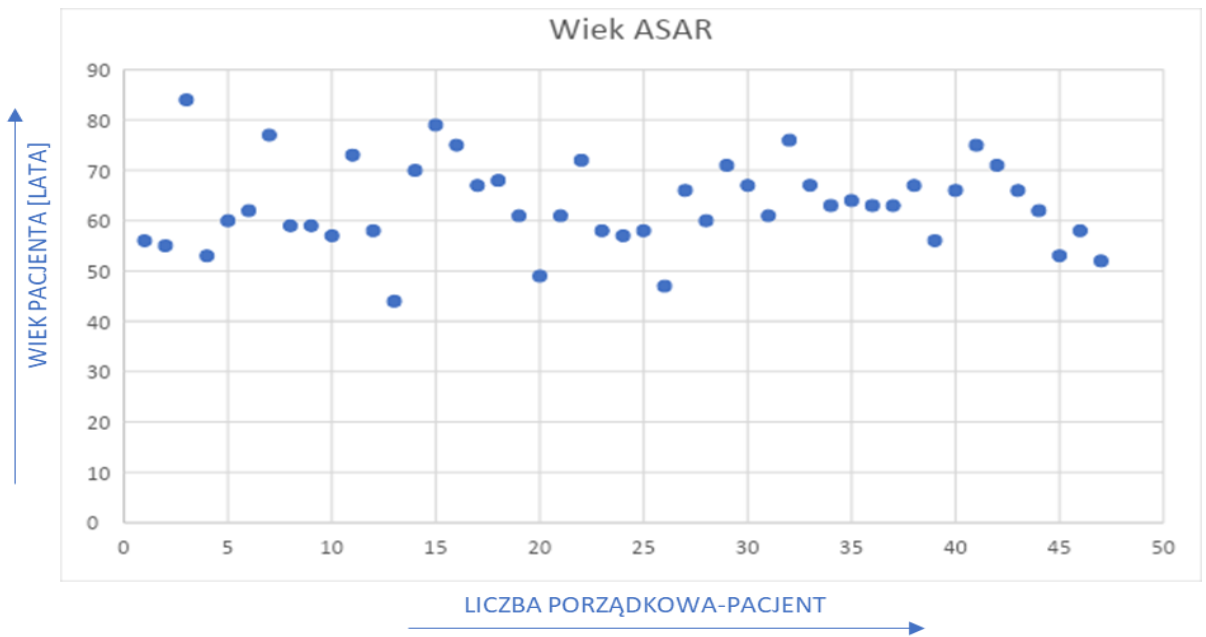
5 WYNIKI

5.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY KONTROLNEJ

Do grupy kontrolnej włączono 47 pacjentów pierwszorazowych z rozpoznaniem rakiem dystalnego odcinka odbytnicy operowanych techniką ASAR w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu (DCO) w okresie od maja 2016 roku do marca 2019 roku. Do grupy tej zakwalifikowano 22 kobiety oraz 25 mężczyzn w przedziale wiekowym od 44 do 84 lat.

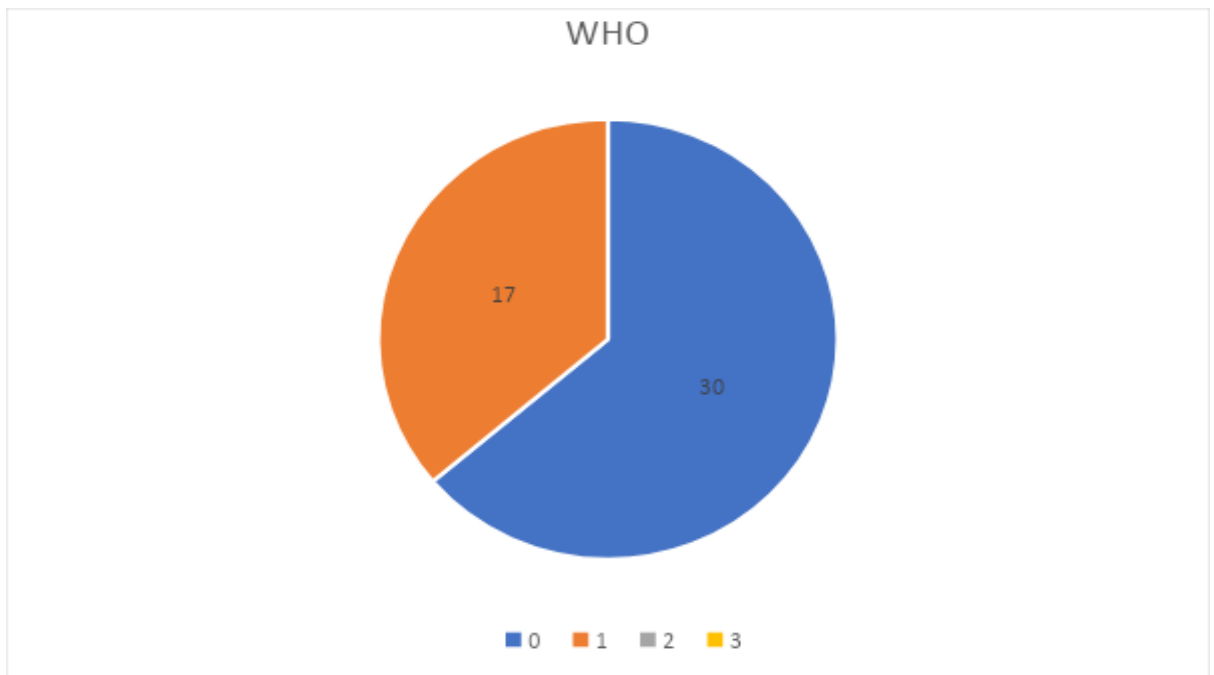


Rycina 7. Liczbowy udział kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej pacjentów z rozpoznaniem rakiem dystalnego odcinka odbytnicy operowanych techniką ASAR.

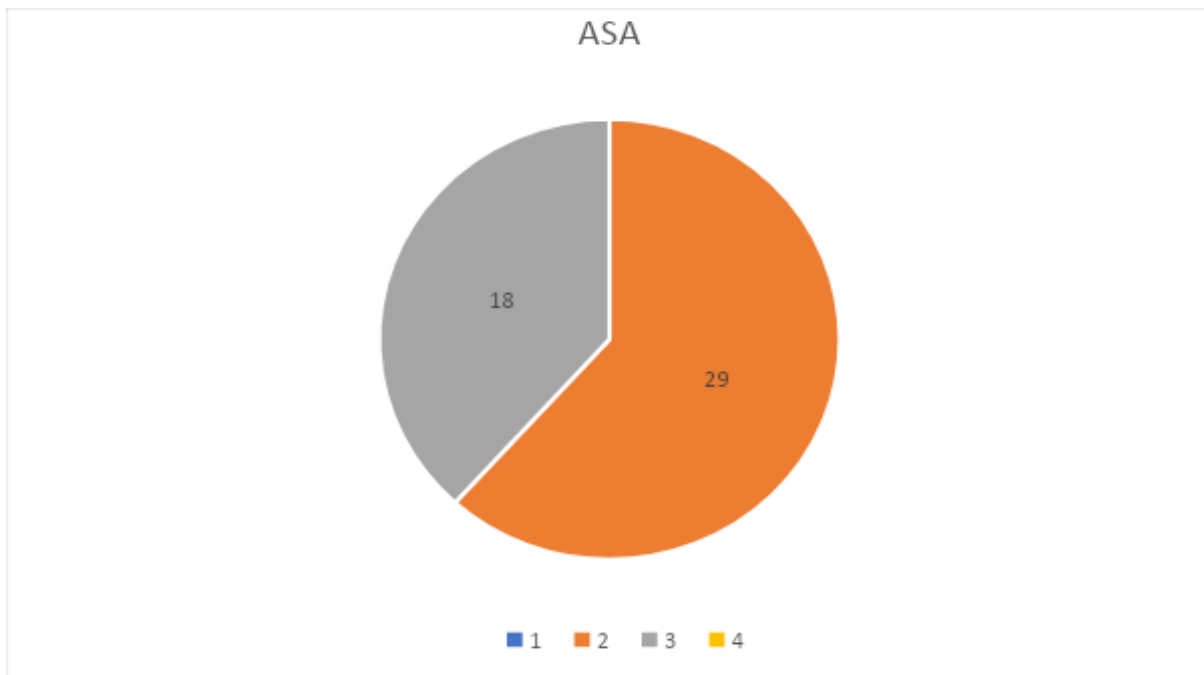


Rycina 8. Rozkład wieku pacjentów w grupie kontrolnej pacjentów z rozpoznaniem rakiem dystalnego odcinka odbytnicy operowanych techniką ASAR

W trakcie badania fizykalnego określono stan pacjentów wg skali sprawności WHO/ECOG, ang. World Health Organization/European Cooperative Oncology Group oraz ASA (ang. American Society of Anaesthesiology), których rozpiętość wynosiła odpowiednio 0-1 oraz 1-3.

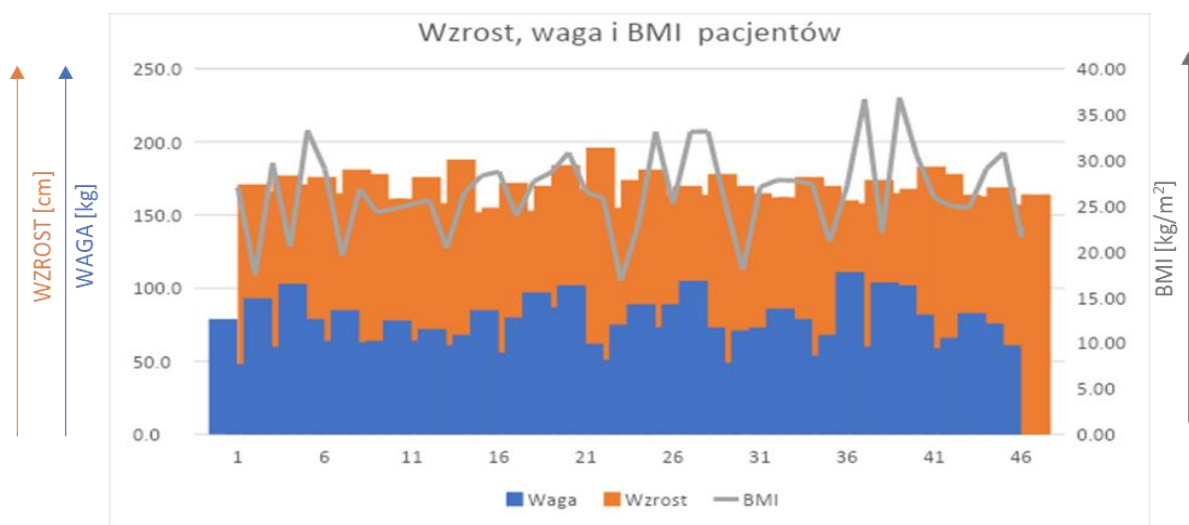


Rycina 9. Liczbowy podział w grupie kontrolnej pacjentów z rozpoznaniem rakiem dystalnego odcinka odbytnicy operowanych techniką ASAR w zależności od oceny w skali WHO.



Rycina 10. Liczbowy podział w grupie kontrolnej pacjentów z rozpoznaniem raka dystalnego odcinka odbyticy operowanych techniką ASAR w zależności od oceny w skali ASA

U każdego z pacjentów podczas przyjęcia do oddziału określono parametry antropometryczne takie jak wzrost (cm) i waga (kg). Na ich podstawie wyliczono dla każdego pacjenta wskaźnik BMI, ang. Body Mass Index, którego mediana wynosiła 26,55 ($\pm 4,61$) a zakres znajdował się w przedziale od 16,85 do 36,85 kg/m^2 .

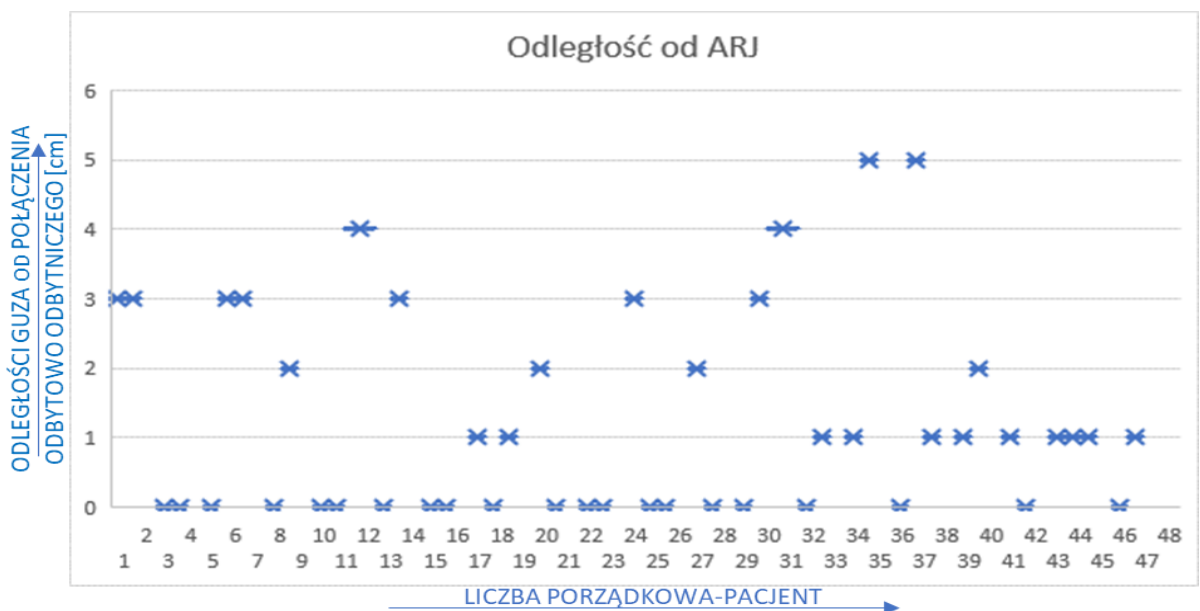


Rycina 11. Rozkład grupy kontrolnej pacjentów w zależności od wzrostu, wagi i BMI

W trakcie kwalifikacji pacjentów do leczenia, prospektywnie zostały wykonane:

- badanie endoskopowe jelita grubego
- obrazowe badania rezonansu magnetycznego miednicy małej (MR)
- tomografia komputerowa jamy brzusznej (TK).

Do grupy kontrolnej zakwalifikowano pacjentów z guzami dolnej części odbytnicy położonymi w odległości od 0 do 6 cm od połączenia odbytowo odbytniczego (ARJ ang. Anorectal Junction) zarówno bez cech naciekania mięśni zwieracza zewnętrznego odbytu jak i guzy naciekające mięśnie zwieracza zewnętrznego odbytu tj. typ I-IV wg klasyfikacji Roulier. Oceny dokonano na podstawie badania fizykalnego jak również badania MR.



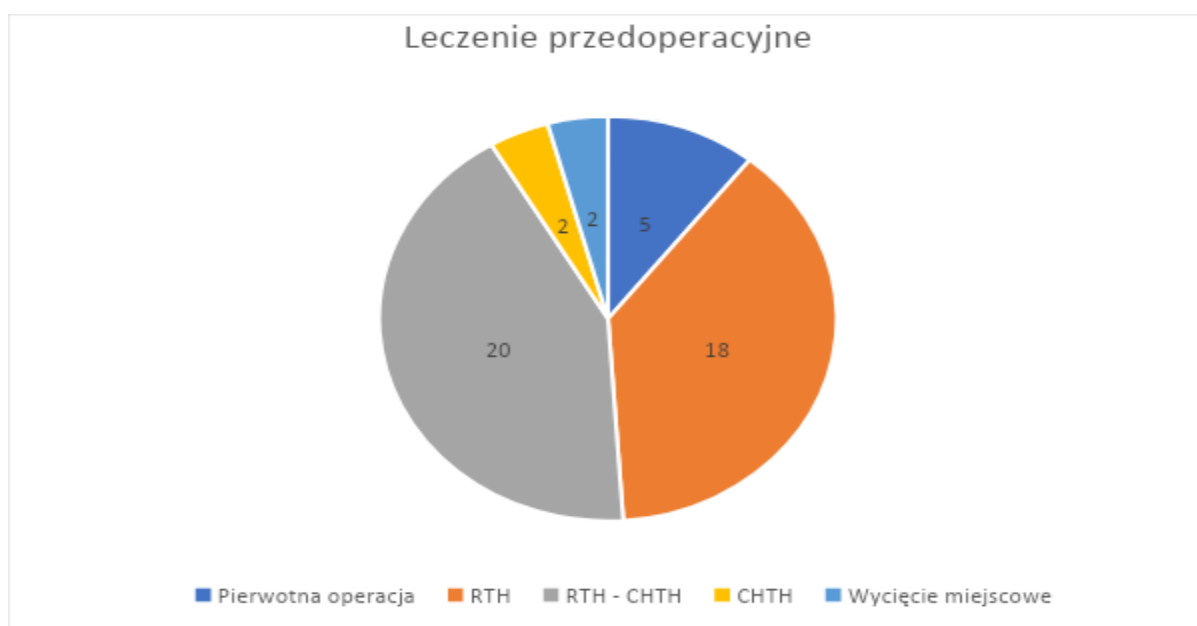
Rycina 12. Rozkład grupy kontrolnej pacjentów w zależności od odległości guza od połączenia odbytowo odbytniczego.

Na podstawie decyzji konsylium wielodyscyplinarnego, pacjenci grupy kontrolnej zostali zakwalifikowani do:

- leczenia operacyjnego jako leczenia w pierwszej kolejności (5 pacjentów),
- radioterapii przedoperacyjnej 5x5 Greyi (Gy) ang. Grey (18 pacjentów),
- do radiochemioterapii przedoperacyjnej, tzw. długiego ramienia (20 pacjentów),
- samodzielnej chemioterapii (2 pacjentów),

Ponadto 2 pacjentów pierwotnie zostało poddanych miejscowemu wycięciu guza odbytnicy w innym ośrodku.

Decyzję o kwalifikacji do poszczególnych linii leczenia podjęto w oparciu o stopień zaawansowania nowotworu określonego na podstawie ósmej edycji klasyfikacji TNM opublikowanej przez AJCC, ang. American Joint Committee on Cancer, zgodnie ze standardową procedurą operacyjną obowiązującą w DCO (SOP), ang. Standard Operating Procedure, dla pacjentów z guzami odbytnicy.

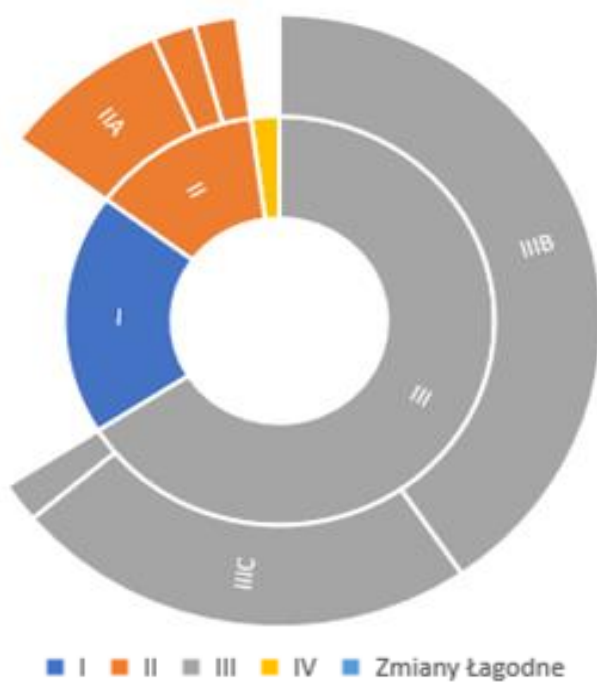


Rycina 13. Podział pacjentów grupy kontrolnej w zależności od zastosowanego schematu leczenia

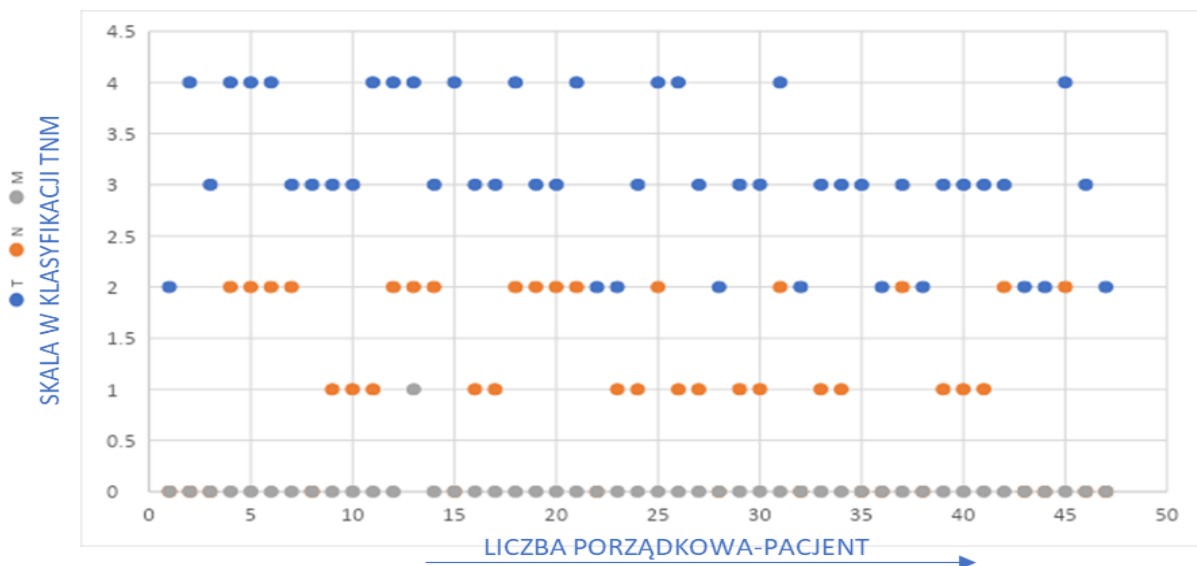
Na podstawie badań obrazowych (MR, TK, RTG) wykonanych przed kwalifikacją pacjenta do leczenia przez konsylium wielodyscyplinarne dla każdego chorego indywidualnie ustalono stopień zaawansowania nowotworu. Ocenę tą oparto na ósmej edycji klasyfikacji TNM [42]. W grupie tej 9 pacjentów sklasyfikowano w pierwszym stopniu zaawansowania, 6 w drugim stopniu zaawansowania z czego 4 w stopniu IIA, 1 w stopniu IIB i 1 w stopniu IIC, 31 w trzecim stopniu zaawansowania z czego 1 w stopniu IIIA, 19 w stopniu IIIB i 11 w stopniu IIIC, oraz 1 pacjent w stopniu IVA.

STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA	LICZBA PACJENTÓW
I	9
IIA	4
IIB	1
IIC	1
IIIA	31
IIIB	19
IIIC	11
IV	1

Tabela 17. Liczbowy podział pacjentów w grupie kontrolnej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego.



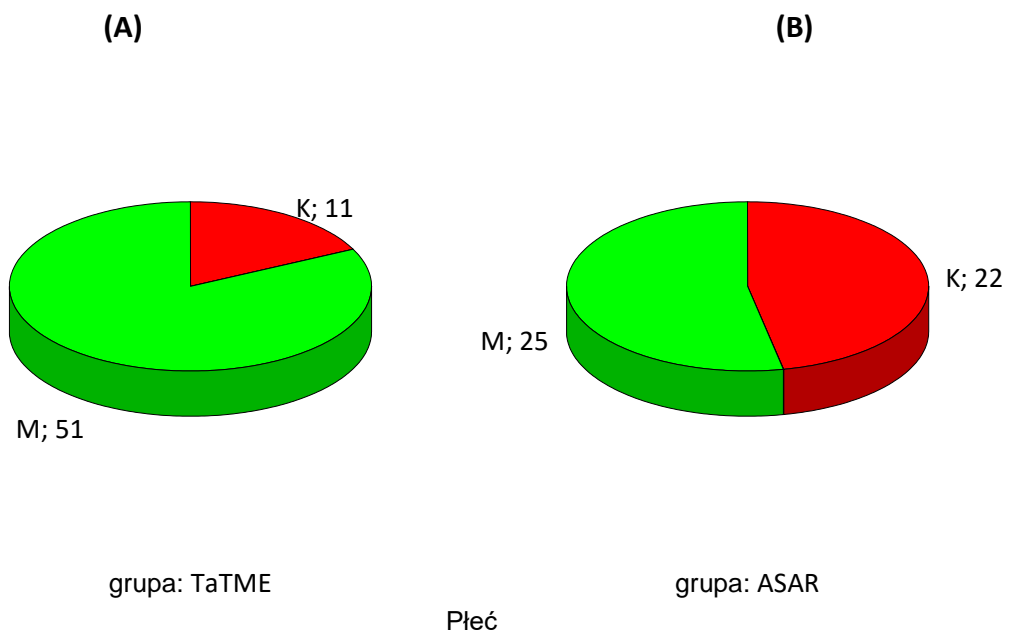
Rycina 14. Rozkład pacjentów grupy kontrolnej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego.



Rycina 15. Rozkład pacjentów grupy kontrolnej w zależności od stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM. T - wielkości guza pierwotnego, N - obecności (lub braku) przerzutów w węzłach chłonnych, M - obecności (lub braku) przerzutów odległych.

5.2 CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ i ANALIZA PORÓWNAWCZA WZGLĘDEM GRUPY KONTROLNEJ.

Do analizy zakwalifikowano 109 chorych. Do grupy badanej zakwalifikowano i włączono 62 pacjentów, których następnie poddano leczeniu z wykorzystaniem techniki operacyjnej TaTME. Badanie trwało w okresie od maja 2016 roku do marca 2019 roku. Do grupy tej zaszeregowano 11 kobiet oraz 51 mężczyzn w przedziale wiekowym od 31 do 86 lat.



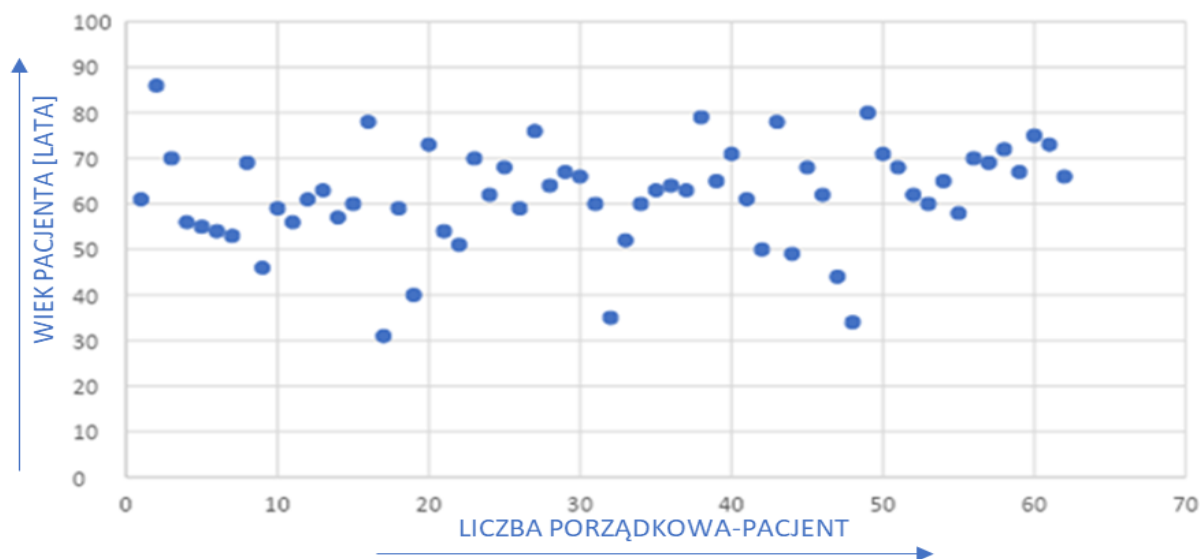
Rycina 16. Podział chorych poddawanych zabiegowi operacji (A) TaTME i (B) ASAR zależny od płci (liczebność kobiet i mężczyzn).

Płeć	Technika operacji			
	TaTME		ASAR	
	N	%	N	%
Kobiety	11	17,74	22	46,81
Mężczyźni	51	82,26	25	53,19
razem	62	56,88	47	43,12

Tabela 18. Analiza porównawcza liczebnego i procentowego udziału chorych poddawanych zabiegowi operacji TaTME i ASAR zależny od płci (liczebność, procentowość kobiet i mężczyzn).

Wśród obydwu analizowanych grup, kobiety stanowiły mniej niż 50% (grupa TaTME, n=17.74%; grupa ASAR 46.81%), podczas gdy mężczyźni stanowili 82.26% i 53.88% całej leczonej populacji, odpowiednio z zastosowaniem techniki TaTME i ASAR. (p=0,00107;p=0,00105)

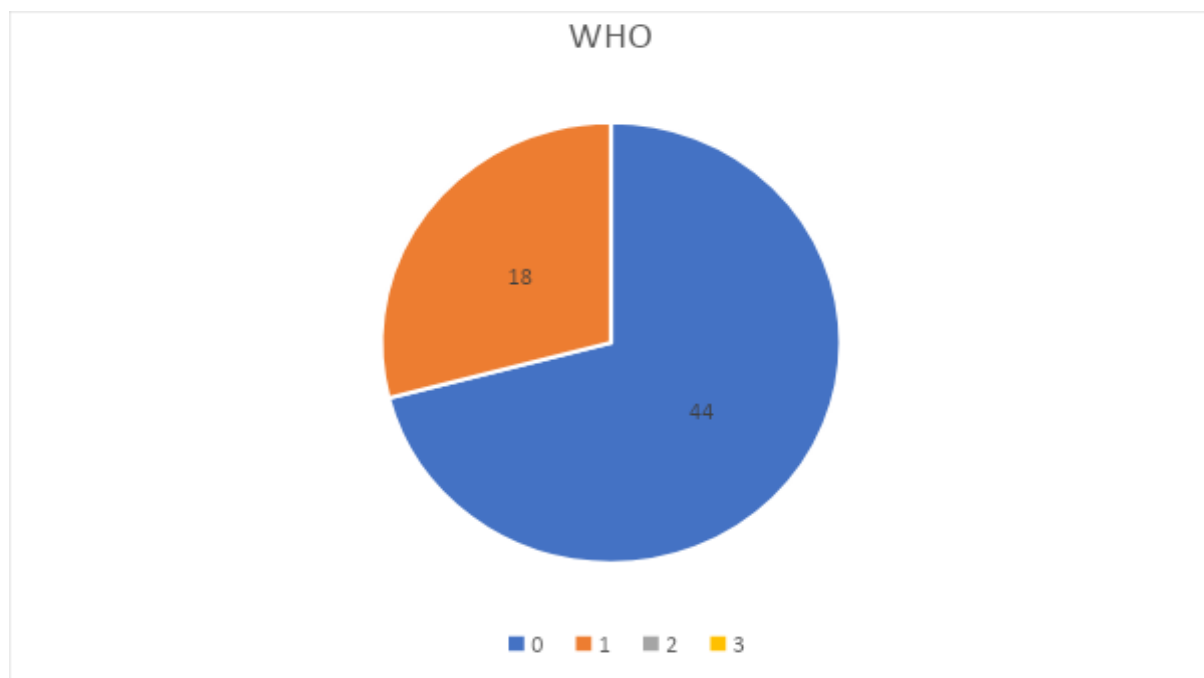
W grupie badanej wśród zaszeregowanych pacjentów znajdowało się 11 kobiet oraz 51 mężczyzn w przedziale wiekowym od 31 do 86 lat. Rozkład wieku pacjentów przedstawiono poniżej na rycinie nr 17.



Rycina 17. Rozkład wieku pacjentów w grupie badanej.

W trakcie badania fizykalnego określono stan pacjentów wg skali WHO/ECOG oraz ASA, a ich rozpiętość wynosiła odpowiednio 0-1 oraz 1-3. Liczbowy udział pacjentów w

grupie badanej w zależności do skali WHO i ASA przedstawiono poniżej, odpowiednio na rycinach nr 18 i 19.



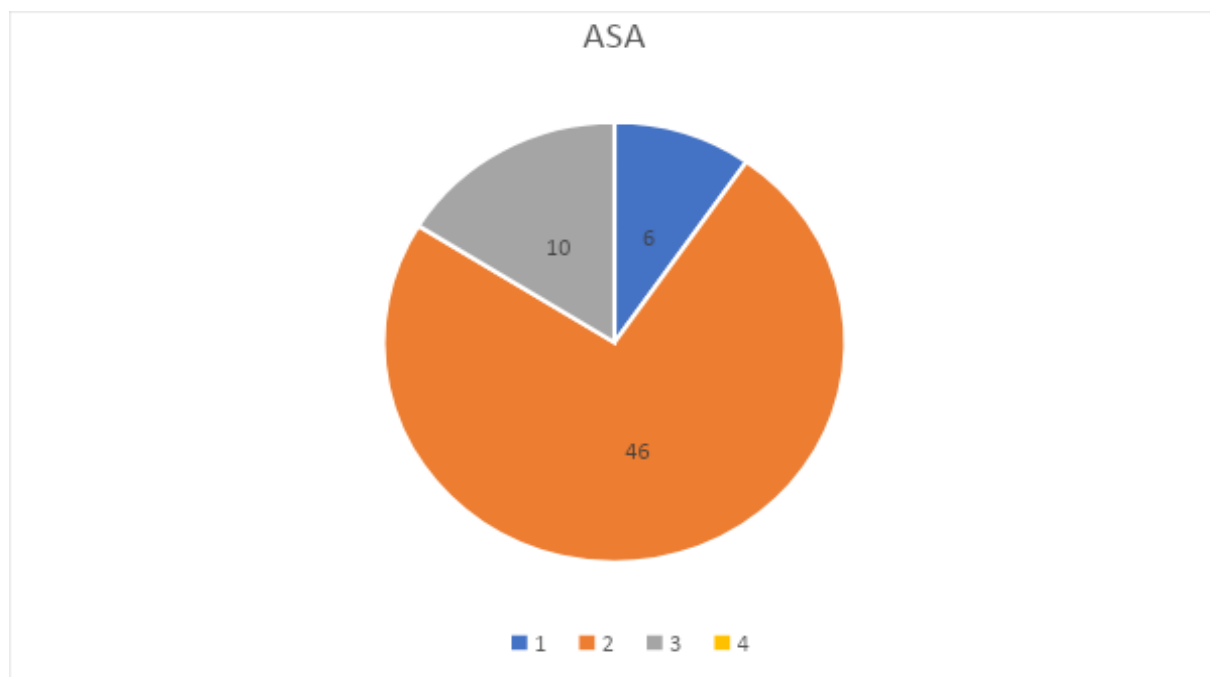
Rycina 18. Liczbowy udział pacjentów w grupie badanej w zależności od skali WHO.

Skala WHO pozwala na ocenę stanu ogólnego i jakości życia pacjenta z chorobą nowotworową. Wśród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego z wykorzystaniem techniki TaTME istotnie więcej było osób cechujących się prawidłową sprawnością i zdolnością wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń niż osób wykazujących obecność objawów choroby z jednoczesną możliwością chodzenia i zdolnością wykonywania lekkiej pracy. Podobnie, w przypadku grupy kontrolnej (ASAR) wykazano istotnie statystycznie różnice pomiędzy stopniem sprawności 0 i 1.

WHO STOPIEŃ SPRAWNOŚCI	TECHNIKA OPERACJI			
	TaTME		ASAR	
	N	%	N	%
0	44	70,97	30	63,83
1	18	29,03	17	36,17

Tabela 19. Analiza porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej uwzględniająca procentowy udział pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu w zależności od skali WHO.

Zarówno grupa leczonych metodą TaTME, jak i ASAR różniła się istotnie pod względem ryzyka operacyjnego związanego z wystąpieniem poważnych powikłań lub zgonu pacjenta w czasie znieczulenia albo po nim (klasyfikacji ASA).

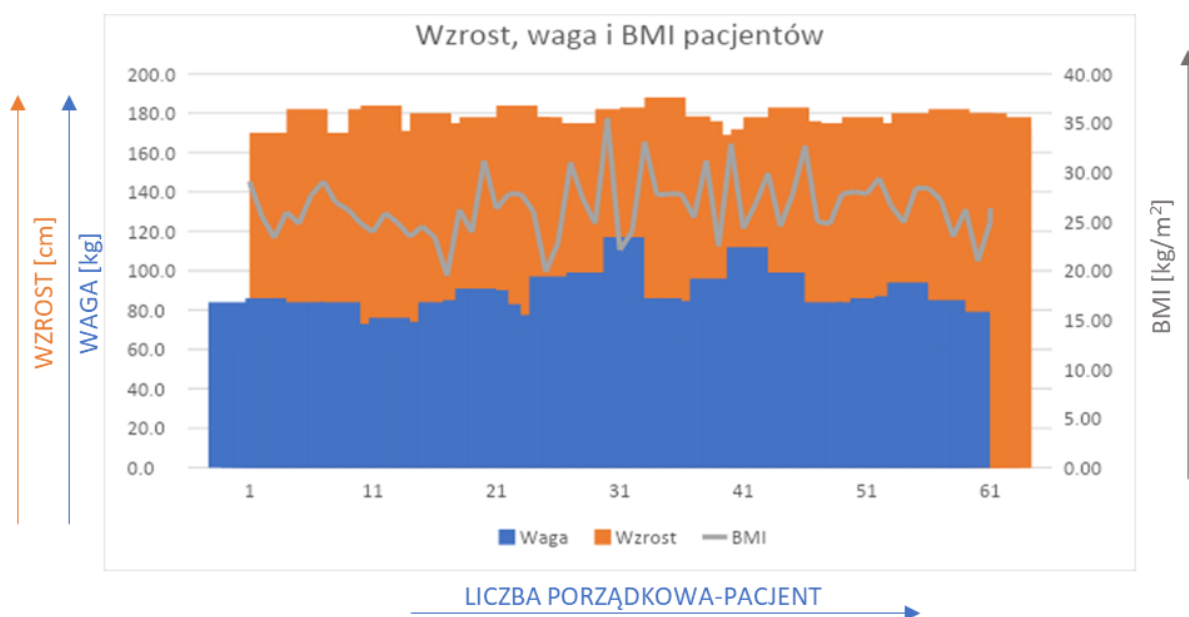


Rycina. 19. Liczbowy udział pacjentów w grupie badanej w zależności od kwalifikacji wg skali ASA.

ASA	TECHNIKA OPERACJI			
	TaTME		ASAR	
	N	%	N	%
1	2	4,35	0	0,00
2	34	73,91	29	61,70
3	10	21,74	18	38,30

Tabela 20. Analiza porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej uwzględniająca procentowy udział pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu w zależności od skali ASA.

U każdego z pacjentów, podczas przyjęcia do oddziału określono parametry antropometryczne takie jak wzrost (cm), waga (kg). Na ich podstawie wyliczono dla każdego pacjenta wskaźnik BMI.



Rycina 20. Rozkład grupy badanej pacjentów w zależności od wzrostu, wagi i BMI

Zmienna	Średnia	Mediana	Wartość Minimalna	Wartość Maksymalna
Wiek [lat]	61,90	62,50	31,00	86,00
Waga [kg]	78,85	80,50	51,00	117,00
Wzrost [cm]	172,36	173,50	153,00	188,00
BMI [kg/m ²]	26,45	26,22	19,50	35,50

Tabela 21. Rozkład grupy badanej pacjentów w zależności od wzrostu, wagi i BMI.

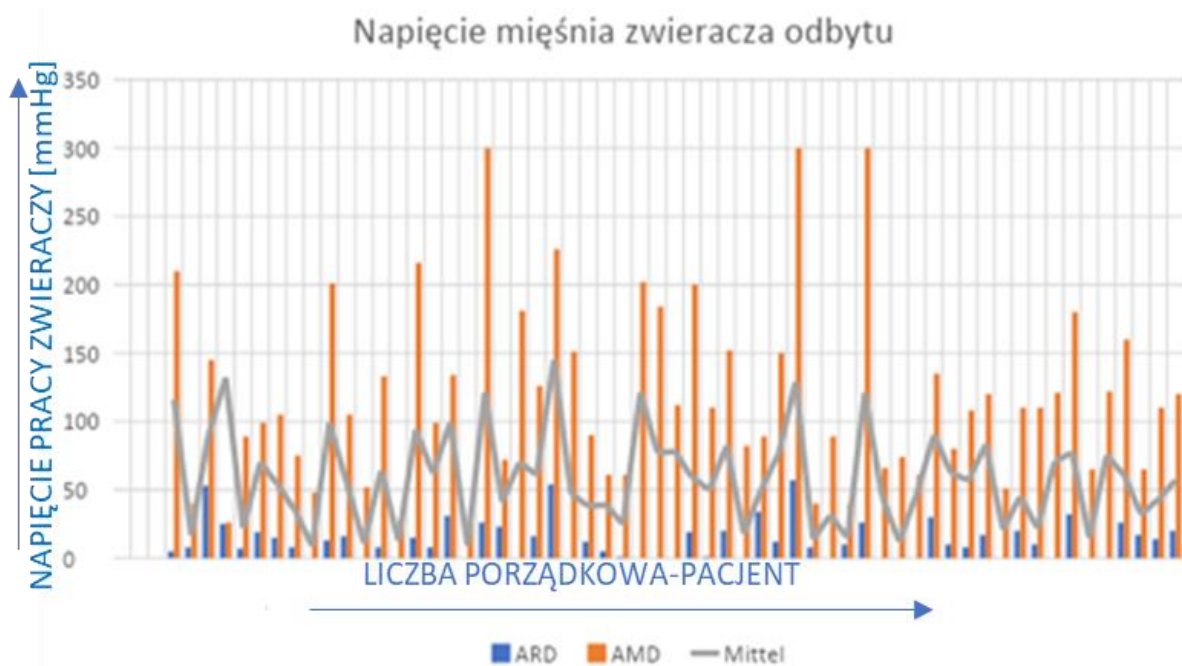
W grupie pacjentów wśród których najmłodszy miał 31 a najstarszy 86 lat minimalna wartość BMI wyniosła 19,50 kg/m² a maksymalna była równa 35,5 kg/m². Wartość średnia BMI była nieznacznie wyższa od mediany plasując się na poziomie 26 kg/m².

Wśród pacjentów włączonych do grupy badanej, począwszy od pacjenta nr 4, po wprowadzeniu wewnętrznego protokołu przygotowania pacjenta do operacji TaTME, zostały prospektywnie wykonane badanie sprawności siły zwieraczy odbytu. Badanie to wykorzystujące sfinkotmanometr pozwala na określenie spoczynkowego napięcia mięśnia zwieracza, jako maksymalnego napięcia podczas pracy oraz jego średniego napięcia podczas nasilonego, 10-cio sekundowego wysiłku. Wyniki wyrażono w mmHg zgodnie z kalibracją manometru.

Napięcie pracy zwieraczy [mmHg] Sfinkotomanometria	Średnia	Mediana	Wartość Minimalna	Wartość Maksymalna
spoczynkowa - ARD	12,86	10,00	0,00	57,00
wysiłkowa - AMD	118,76	110,00	25,00	300,00
średnia - Mittel	58,88	57,00	9,00	145,00

Tabela 22. Sprawność siły zwieraczy w stanie podczas maksymalnego, wysiłkowego i spoczynkowego napięcia zwieraczy.

Wartość mediany dla napięcia spoczynkowego wynosiła 10 mmHg, dla maksymalnego napięcia wysiłkowego 110 mmHg a dla średniego napięcia zwieracza odbytu 57 mmHg.

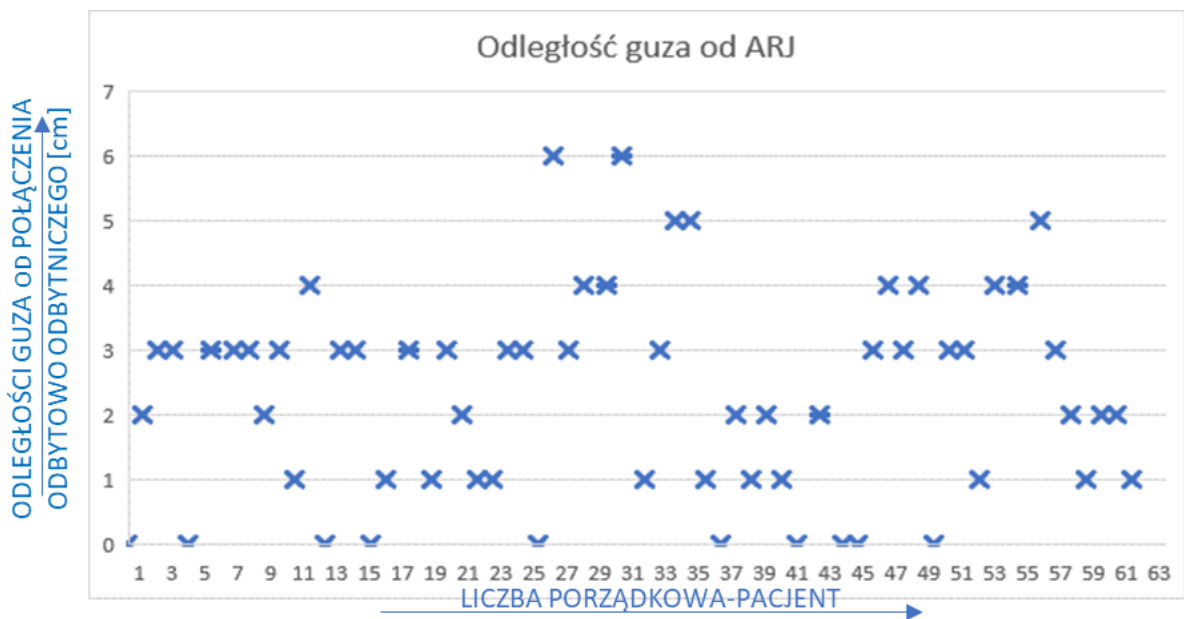


Rycina 21. Rozkład badania napięcia mięśnia zwieracza zewnętrznego odbytu u pacjentów grupy badanej.

W trakcie kwalifikacji do leczenia u pacjentów prospektywnie zostały wykonane:

- badanie endoskopowe
- obrazowe badania rezonansu magnetycznego miednicy małej (MR)
- tomografia komputerowa jamy brzusznej (TK).

Do grupy badanej zakwalifikowano pacjentów z guzami dolnej części odbytnicy położonymi w odległości od 0 do 6 cm od ARJ, bez cech naciekania mięśni zwieracza zewnętrznego odbytu określonych na podstawie badania fizykalnego oraz wyniku MR. Zgodnie z klasyfikacją Roulier dla guzów dystalnego odcinka odbytnicy byli to pacjenci z grup I i II.

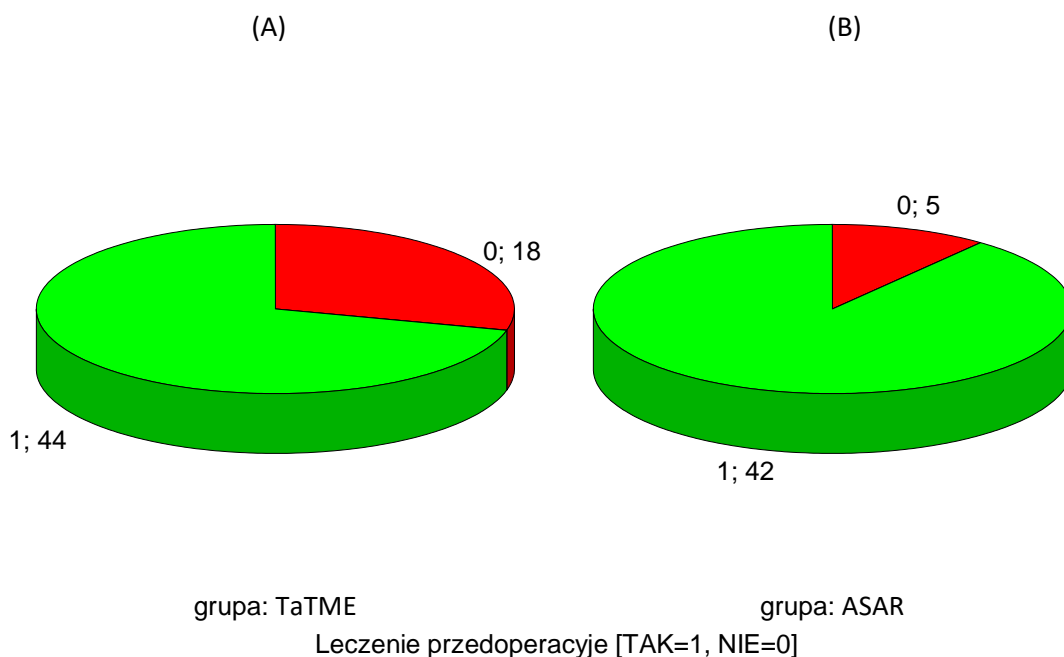


Rycina 22. Rozkład grupy badanej pacjentów w zależności od odległości guza od ARJ

Na podstawie decyzji konsylium wielodyscyplinarnego, pacjenci grupy badanej zostali zakwalifikowani do:

- leczenia operacyjnego jako leczenia w pierwszej kolejności (15 pacjentów),
- radioterapii przedoperacyjnej 5x5 Gy (29 pacjentów),
- radiochemioterapii przedoperacyjnej, tzw. długiego ramienia (14 pacjentów).
- 1 pacjent leczony był samodzielną chemioterapią w innym ośrodku
- Ponadto 3 pacjentów pierwotnie zostało poddanych nieradykalnej endoskopowej polipektomii w zewnętrznych ośrodkach

Na decyzję o kwalifikacji do leczenia przedoperacyjnego miał wpływ stopień zaawansowania choroby, zdiagnozowane dolegliwości współistniejące, zgoda pacjenta, jak również wnioski wynikające z konsultacji (decyzji konsylium wielodyscyplinarnego w obecności onkologia klinicznego i radioterapeuty. Istotny wpływ na kwalifikację miały wyniki badań obrazowych (RTG/TK klatki piersiowej, USG-ultrasonografia lub TK jamy brzusznej, TK miednicy/MR miednicy).



Rycina 23. Podział liczebności chorych poddanych leczeniu przedoperacyjnemu w grupie chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu techniką (A)TaTME i (B) ASAR.(TAK-kolor zielony-44 osoby w grupie TaTME i 42 osoby w grupie ASAR) i nie poddanych leczeniu przedoperacyjnemu (NIE-kolor czerwony-18 osób w grupie TaTME i 5 osób w grupie ASAR).

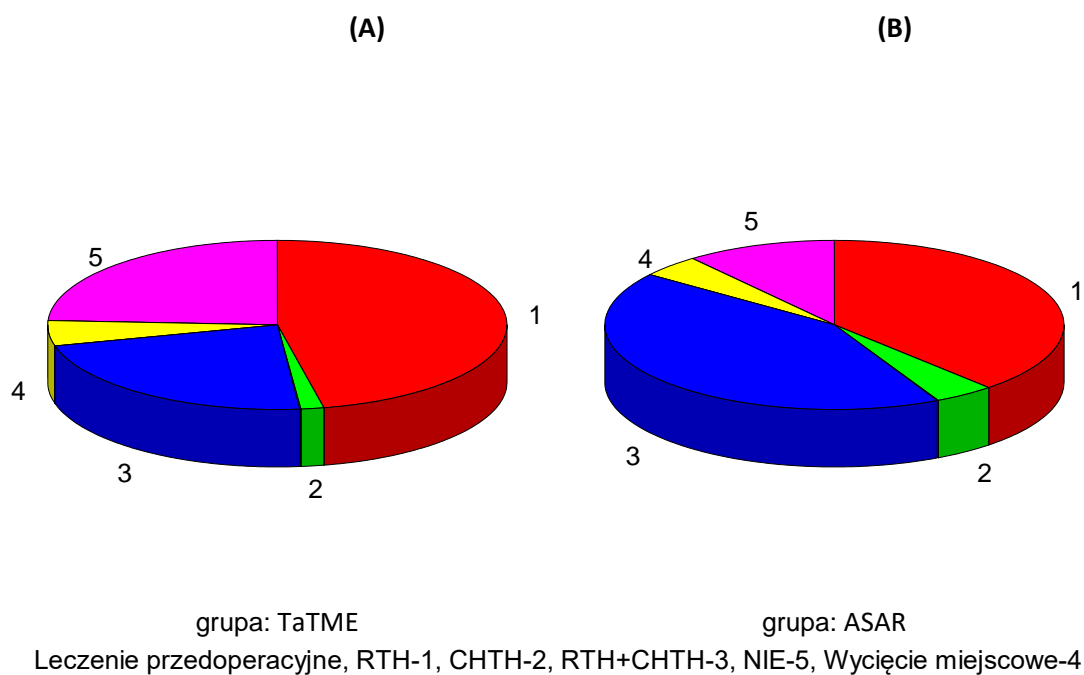
LECZENIE PRZEDOPERACYJE	TECHNIKA OPERACJI			
	TaTME		ASAR	
	N	%	N	%
NIE	18	29,03	5	10,64
TAK	44	70,97	42	89,36

Tabela 23. Analiza porównawcza liczebności i procentowego udziału chorych poddawanych leczeniu przedoperacyjnemu w grupie chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu techniką TaTME lub ASAR.

Wśród analizowanych grup, zarówno wśród chorych poddawanych zabiegowi techniką TaTME i ASAR większą procentowo grupę stanowiły osoby poddane leczeniu przedoperacyjnemu. Wśród 62 osób poddanych zabiegowi TaTME, aż 70,97% całej populacji stanowili chorzy, u których podjęto decyzję o zastosowaniu leczenia przedoperacyjnego.

Podobnie, wśród 47 chorych leczonych z wykorzystaniem techniki ASAR, 89,36% obejmowało grupę chorych objętych leczeniem przedoperacyjnym.

Decyzję o kwalifikacji do poszczególnych linii leczenia podjęto w oparciu o stopień zaawansowania nowotworu określonego na podstawie ósmej edycji klasyfikacji TNM wg AJCC, zgodnie z SOP dla pacjentów z guzami odbytnicy obowiązującą w DCO



Rycina 24. Analiza liczebności chorych w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia przedoperacyjnego w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką (A)TaTME i (B) ASAR. 1-radioterapia- kolor czerwony, 2-chemioterapia kolor zielony, 3- radioterapia +chemioterapia-kolor niebieski, 4-wycięcie miejscowe- kolor żółty, 5-brak leczenia przedoperacyjnego-kolor różowy

Leczenie przedoperacyjne, RTH-1, CHTH-2, RTH+CHTH-3, NIE-5, Wycięcie miejscowe-4	TECHNIKA OPERACJI			
	TaTME		ASAR	
	N	%	N	%
1	29	46,77	18	38,30
2	1	1,61	2	4,26
3	14	22,58	20	42,55
4	3	4,84	2	4,26
5	15	24,19	5	10,64
razem	62	56,88	47	43,12

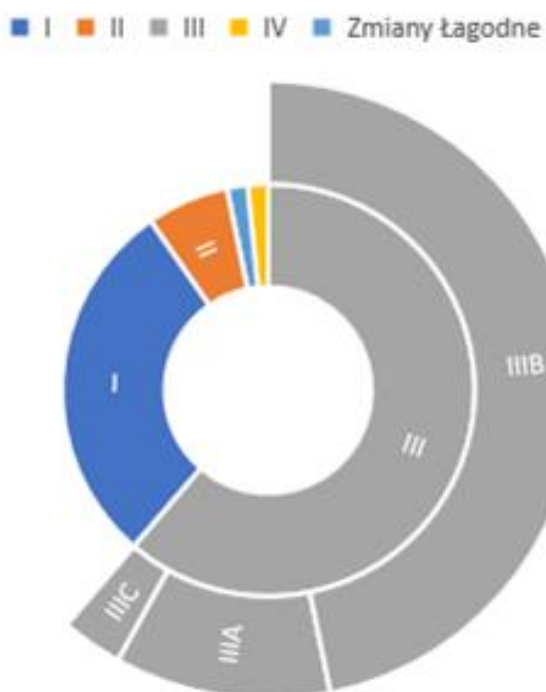
Tabela 24. Analiza porównawcza liczebności i procentowego udziału chorych w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia przedoperacyjnego w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

Analiza grupy chorych poddawanych leczeniu przedoperacyjnemu wskazała na znaczny udział chorych poddanych działaniu radioterapii, odpowiednio 46,77% wśród pacjentów objętych leczeniem w ramach zabiegu TaTME i 38% w zakresie leczenia techniką ASAR. Taki sam procent populacji wśród leczonych techniką ASAR stanowili pacjenci objęci chemioterapią, co wycięciem miejscowym (4,26%). Na uwagę zasługuje fakt, że wśród pacjentów objętych działaniem radioterapii i chemioterapii, procentowy udział chorych w grupie TaTME był o połowę mniejszy niż w grupie ASAR.

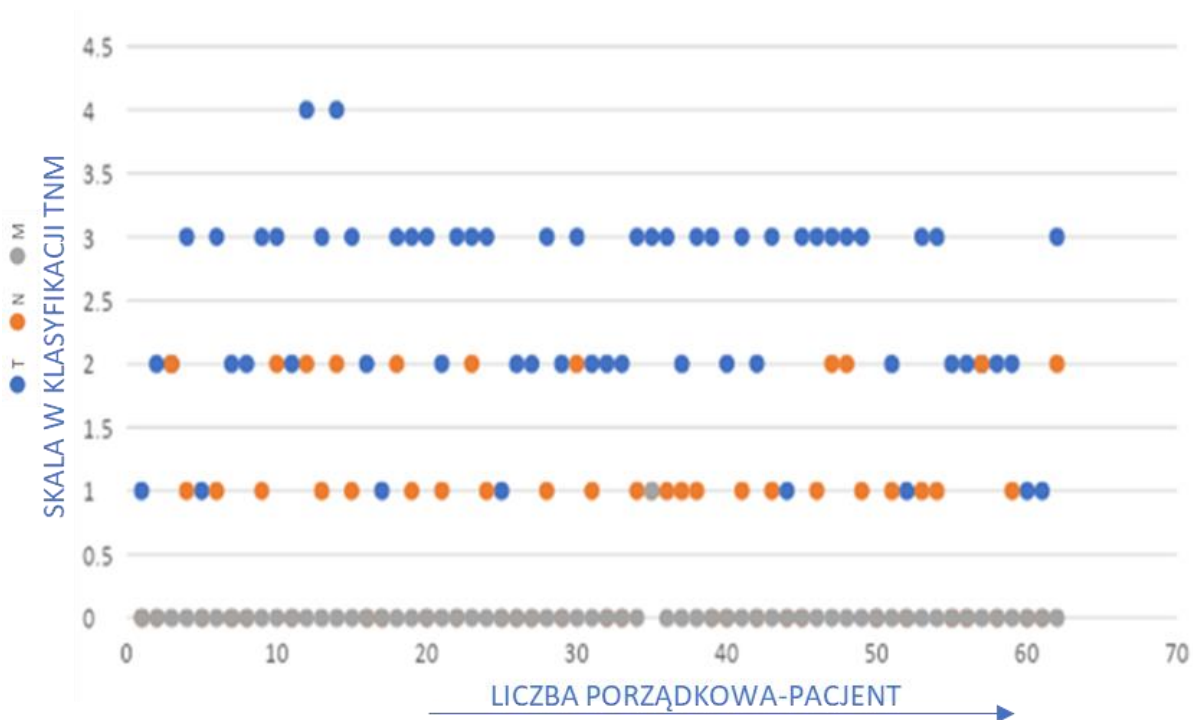
Na podstawie badań obrazowych (MR, TK, RTG) wykonanych przed kwalifikacją pacjenta do leczenia przez konsylium wielodyscyplinarne dla każdego chorego indywidualnie ustalono stopień zaawansowania nowotworu. Ocenę tą oparto na ósmej edycji klasyfikacji TNM [42]. W grupie tej 18 pacjentów sklasyfikowano w pierwszym stopniu zaawansowania, 4 w drugim stopniu zaawansowania, 38 w trzecim stopniu zaawansowania z czego 7 w stopniu IIIA, 29 w stopniu IIIB i 2 w stopniu IIIC, oraz 1 pacjent w stopniu IVA. 1 pacjent otrzymał leczenie z powodu łagodnych guzów odbytnicy (polipy kosmkowo cewkowe).

STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA	LICZBA PACJENTÓW
Zmiany łagodne	1
I	18
II	4
IIIA	7
IIIB	29
IIIC	2
IV	1

Tabela 25. Liczbowy udział pacjentów w grupie badanej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego



Rycina 25. Graficzna przedstawienie liczbowego udziału pacjentów w grupie badanej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego



Rycina 26. Rozkład pacjentów grupy badanej w zależności od stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM.

5.3 PRZEBIEG BADANIA

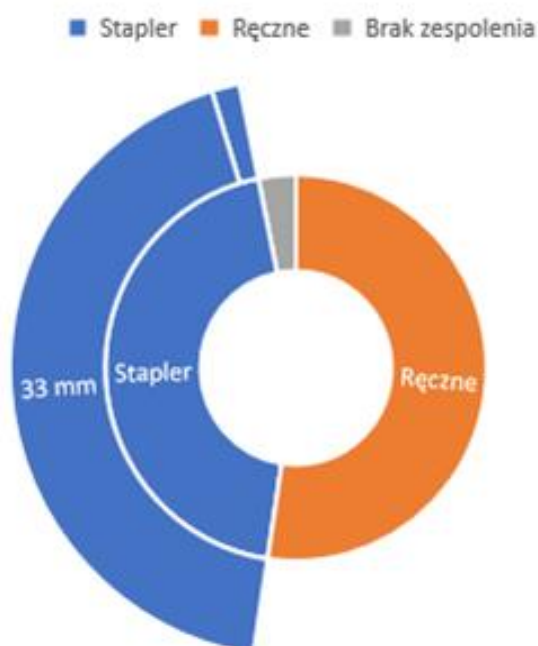
Pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego techniką TaTME – w pierwszej fazie badania grupa badana operowana była techniką hybrydową polegającą na tym, że część przedobytniczą zabiegu operacyjnego wykonywał jeden zespół chirurgów techniką endoskopową, a następnie etap brzuszny wykonywał drugi zespół chirurgów techniką klasyczną czyli otwartą. Obydwa etapy nie były wykonywane równocześnie. Wraz z upływem czasu, zmianą warunków sprzętowych oraz nabytym doświadczeniem zastosowano sposób operowania zaproponowany pierwotnie przez A. Lacy [88]. Zmiana polegała na tym, że część przedobytnicza wykonywana była przez jeden zespół chirurgów endoskopowo natomiast etap brzuszny wykonywany był równocześnie przez drugi zespół chirurgów. Spośród całkowitej liczby 62 pacjentów opisywanych w niniejszym badaniu, 28 pacjentów zostało poddanych leczeniu techniką TaTME z etapem brzuszny wykonanym laparoskopowo, 33 operowano techniką hybrydową. Wyjątek stanowił jeden pacjent, u którego z powodu trudności śródoperacyjnych zdecydowano o konwersji z techniki laparoskopowej do hybrydowej. W grupie pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu

techniką ASAR, tj. grupie kontrolnej, wszystkich 47 pacjentów poddano leczeniu metodą klasyczną, czyli otwartą.

	TaTME lap	TaTME hybrydowe	TaTME lap + konwersja
Liczba pacjentów	28	33	1
% pacjentów	45,16%	53,22%	1,61%

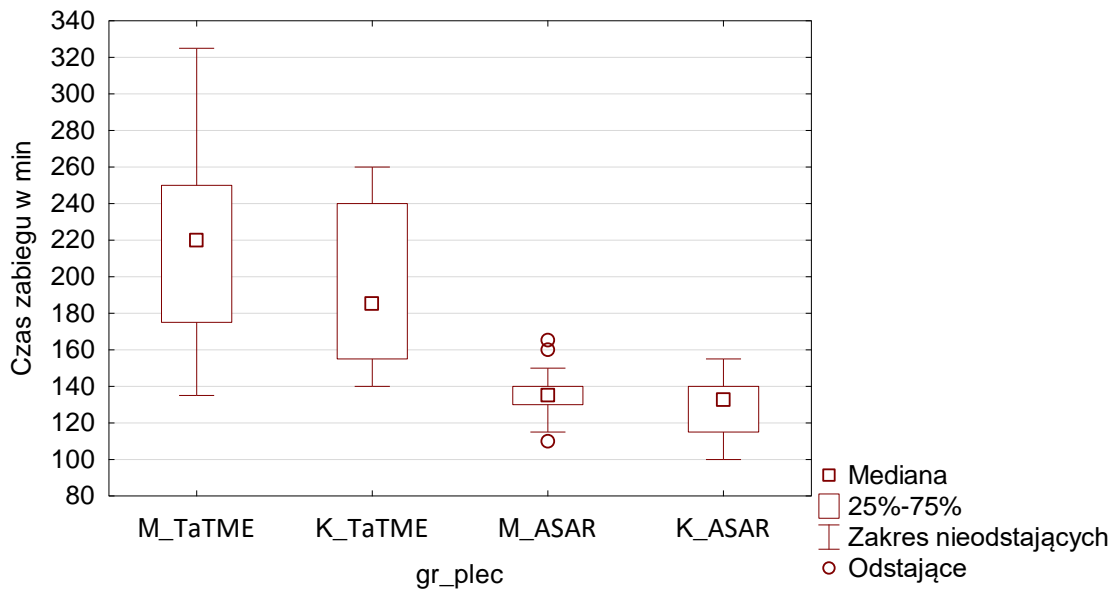
Tabela 26. Liczbowy i procentowy udział pacjentów grupy badanej w zależności od rodzaju leczenia operacyjnego.

Zgodnie z założeniem operacja TaTME jest techniką operacyjną pozwalającą na zachowanie zwieraczy zewnętrznych odbytu, a co za tym idzie naturalnego pasażu przewodu pokarmowego. W tym celu konieczne jest wykonanie zespolenia pozostawionego kikuta odbytnicy ze światłem pozostawionego odcinka jelita grubego czyli zstępnicy. W opisywanej grupie pacjentów leczonych techniką TaTME zespolenie to wykonano techniką staplerową koniec do końca u 28 pacjentów (27 zespoleń staplerem okrężnym hemoroidalnym 33 mm oraz 1 zespolenie staplerem okrężnym 28 mm) oraz techniką ręczną koniec do końca za pomocą szwów pojedynczych wchłaniających 3-0 monofilamentowych u 33 pacjentów. Ponadto u 2 pacjentów nie wykonano zespolenia, u jednego pacjenta ze względu na brak ukrwienia w badaniu perfuzji naczyniowej za pomocą spektroskopii fluorescencyjnej z użyciem zieleni indocyjaninowej – ICG (ang. Indocyanine green fluorescence imaginig).



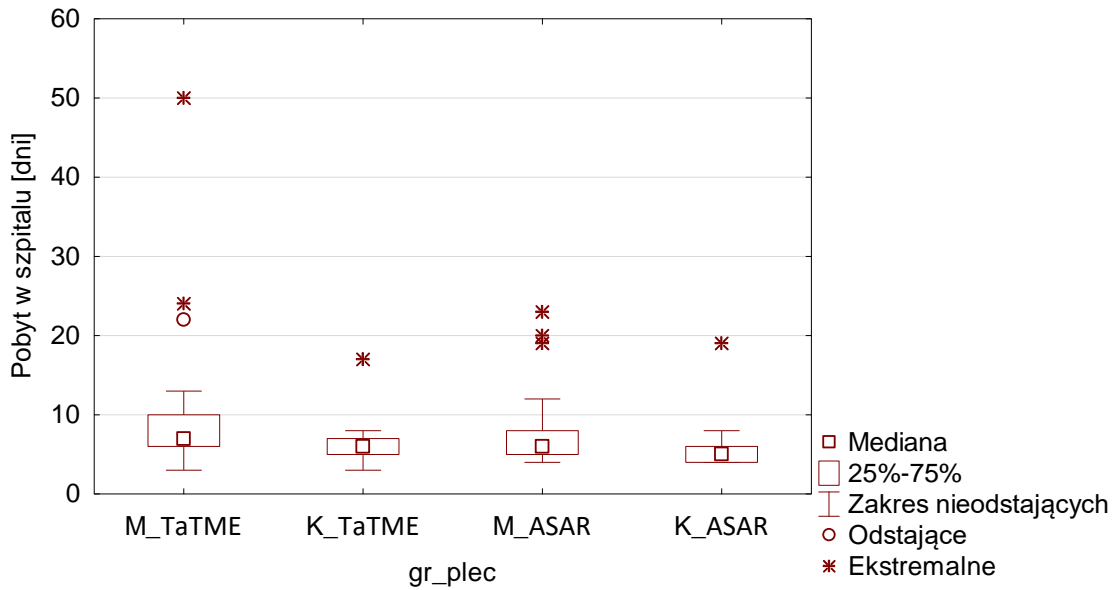
Rycina 27. Rozkład pacjentów grupy badanej w zależności do rodzaju wykonanego zespolenia jelitowego

Na podstawie protokołów operacyjnych określono dla pacjentów poddanych leczeniu zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej czas trwania zabiegu operacyjnego wyrażony w minutach. W grupie badanej średni czas operacji wyniósł 212,903 minuty, mediana dla tej grupy pacjentów wyniosła 210 minut a odchylenie standardowe 49,9799 minuty. W grupie kontrolnej średni czas zabiegu operacyjnego wyniósł 131,809 minuty, mediana wyniosła 135 minut a odchylenie standardowe 15,0154 minuty.



Rycina 28. Wykres zależności czasu zabiegu od zastosowanej techniki operacyjnej TaTME / ASAR w grupie kobiet i mężczyzn.

Analiza czasu zabiegu wskazuje, że technika TaTME w porównaniu z tradycyjnym podejściem ASAR, wykazała że czas zabiegu był istotnie dłuższy w grupie TaTME niż w grupie ASAR ($p < 0,001$). Dłuższy czas trwania operacji w grupie TaTME, może być związany z krzywą uczenia się, a także dłuższym czasem trwania całkowitej resekcji wykonywanej techniką laparoskopową. Analiza wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami kobiet i mężczyzn w obrębie chorych leczonych techniką ASAR, podczas gdy mediana w populacji osób leczonych techniką TaTME w grupie mężczyzn była istotnie wyższa niż w przypadku kobiet ($p < 0,001$). Fakt ten może wynikać z istotnych różnic w budowie anatomicznej miednicy małej u obu płci oraz wynikającymi z niej trudnościami technicznymi.



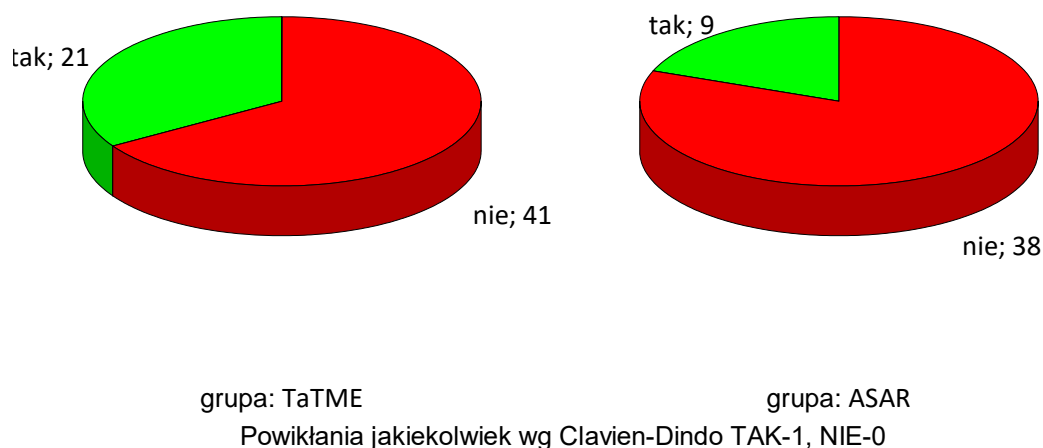
Rycina 29. Wykres zależności czasu pobytu w szpitalu od zastosowanej techniki operacyjnej TaTME lub ASAR w grupie kobiet i mężczyzn.

Analiza czasu pobytu w szpitalu nie wskazała na obecność istotnych różnic pomiędzy grupami. Należy jednak stwierdzić obecność ekstremalnego odchylenia w postaci jednego chorego, którego pobyt wydłużył się do 50 dni wynikał on z powikłań pooperacyjnych, głównie internistycznych i był efektem zbyt odważnej kwalifikacji do wymagającego leczenia chirurgicznego. Dla pozostałych wartość mediany nie przekraczała 10 dni.

W oparciu o dokumentację elektroniczną pacjentów określono czas pobytu pacjentów w oddziale chirurgicznym po zakończonym leczeniu operacyjnym, wartość została wyrażona w ilości dób. Dla grupy badanej średni czas pobytu po operacji wyniósł 8,64 dnia, mediana dla tej zmiennej wyniosła 7 natomiast odchylenie standardowe 6,63. W grupie kontrolnej średnia czasu pobytu wyniosła 7,1 dnia, mediana 6 a odchylenie standardowe 4,41. Poziom istotności statystycznej w badanej grupie pacjentów wyniósł 0,00459. Analizując, czas pobytu w oddziale pacjentów operowanych techniką TaTME był istotnie statystycznie dłuższy dla $p < 0,05$. Zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie badanej, mediana pobytu w szpitalu w grupie kobiet była istotnie niższa ($p = 0,049$), niż w grupie mężczyzn i nie przekraczała 10 dni.

5.4 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA POWIKŁAŃ-SKALA CLAVIEN-DINDO

Istotnym aspektem, który należy uwzględnić omawiając technikę operacyjną, jest częstość występowania powikłań pooperacyjnych. Na podstawie dokumentacji pacjentów zawartej w historii choroby występowanie powikłań pooperacyjnych określono za pomocą skali Clavien Dindo. Wśród pacjentów grupy badanej u 21 chorych stwierdzono wystąpienie powikłań, z czego u 10 pacjentów były to powikłania powyżej 2 stopnia w skali Clavien Dindo, przy czym u jednego z pacjentów powikłanie wystąpiło po wypisie do domu i było przyczyną ponownego przyjęcia do oddziału.



Rycina 30. Podział liczebności chorych u których wystąpiły powikłania pooperacyjne grupie leczonych z wykorzystaniem zabiegów operacyjnych techniką (A) TaTME i (B) ASAR. (TAK-kolor zielony-21osoby w grupie TaTME i 9 osób w grupie ASAR) i bez powikłań (NIE-kolor czerwony-41 osób w grupie TaTME i 38 osób w grupie ASAR).

W grupie kontrolnej pacjentów stwierdzono wystąpienie powikłań u 9 pacjentów z czego w 5 przypadkach były to powikłania powyżej 2 stopnia w skali Clavien Dindo.

Szczegółowy liczbowy rozkład powikłań wśród pacjentów grupy badanej i kontrolnej z uwzględnieniem ich rodzaju oraz ciężkości wg skali Clavien – Dindo przedstawiono w tabelach nr 27 i 28.

RODZAJ POWIKŁANIA	SKALA CLAVIEN DINDO	LICZBA PRZYPADKÓW
Atonia jelit	2	1
Atonia pęcherza moczowego	2	2
Wymioty	1	2
Anemizacja wymagająca przetoczenia	2	2
Wodobrzusze w przebiegu marskości wątroby	4A	1
Zaostrzenie niewydolności serca i nerek	4A	1
Ropnie wewnątrzbrzuszne	4A	1
Jatrogenne uszkodzenie jelita cienkiego	3B	1
Krwawienie z zespolenia	3B	1
Krwawienie z okolicy przedkrzyżowej	3B	1
Nieszczelność zespolenia	3B	2
Niewydolność wielonarządowa	5	1

Tabela 27. Liczbowy rozkład powikłań wśród pacjentów grupy badanej z uwzględnieniem ich rodzaju oraz ciężkości wg skali Clavien – Dindo.

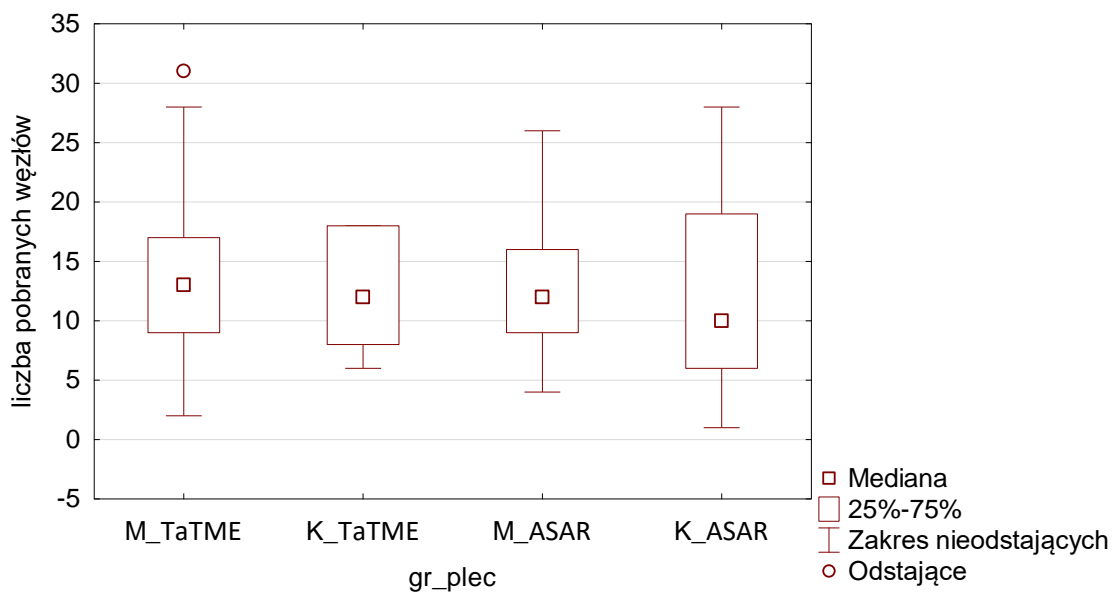
RODZAJ POWIKŁANIE	SKALA CLAVIEN DINDO	LICZBA PRZYPADKÓW
Opóźnienie pasażu jelitowego	2	1
Jatrogenne uszkodzenie cewki moczowej	3B	1
Niewydolność serca	4a	1
Powierzchnowa martwica śluzówki kolostomii	2	1
Niedokrwienie kolostomii	3b	1
Niedrożność mechaniczna	3b	2
Zaburzenia elektrolitowe	1	1
Zapalenie płuc	2	1

Tabela 28. Liczbowy rozkład powikłań wśród pacjentów grupy kontrolnej z uwzględnieniem ich rodzaju oraz ciężkości wg skali Clavien – Dindo.

Odsetek powikłań w grupie leczonych techniką TaTME był istotnie wyższy niż w grupie ASAR ($p=0,042$).

5.5 LICZBA USUNIĘTYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH

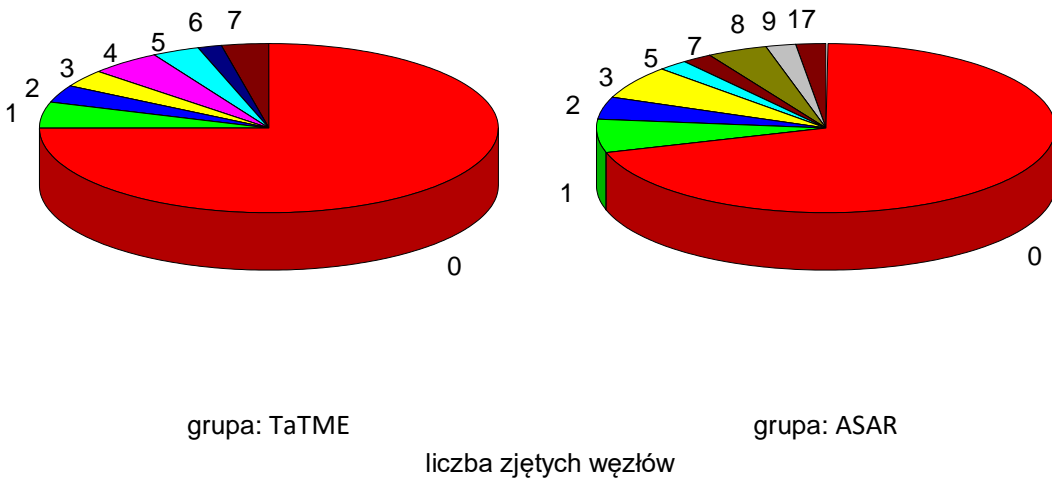
Jednym z najważniejszych mierników określających jakość leczenia chirurgicznego w trakcie operacji guzów odbytnicy jest liczba usuniętych wraz z preparatem węzłów chłonnych. Zgodnie z rekomendacjami ESMO liczba ta nie powinna być niższa niż 12 dla pacjenta, który nie przebył leczenia neoadjuwantowego. Wśród chorych poddanych przedoperacyjnemu napromienianiu na obszar guza i regionalnego splotu chłonnego dopuszczalne jest określenie statusu dla liczby węzłów chłonnych mniejszej niż 12.



Rycina 31. Wykres obrazujący liczbę pobranych węzłów do badania histopatologicznego w grupie chorych mężczyzn i kobiet, u których zastosowano technikę operacyjną TaTME lub ASAR.

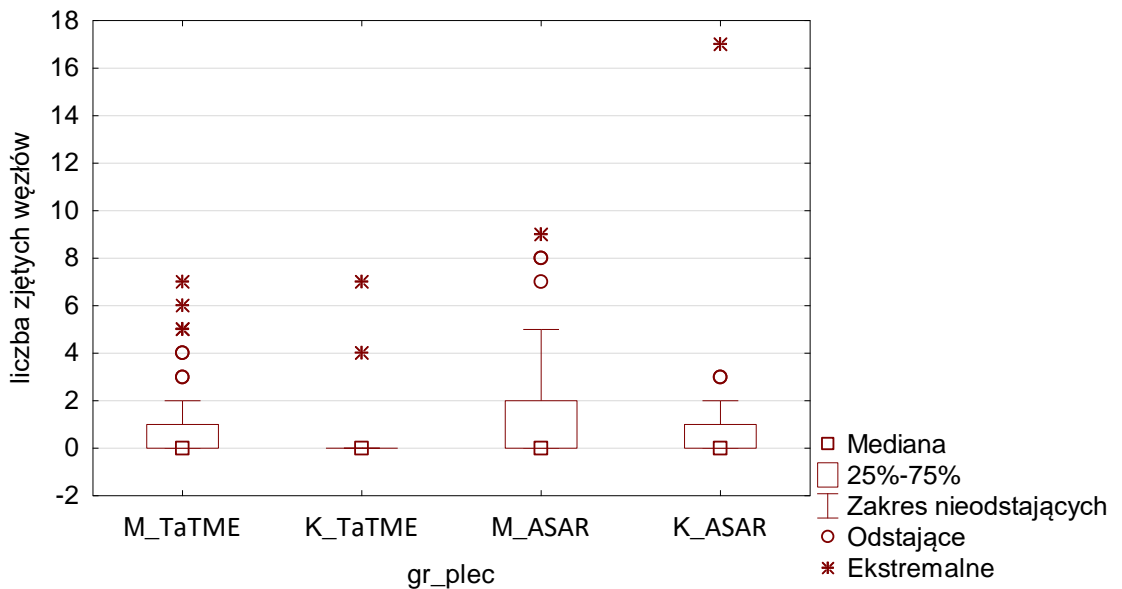
Mediana w grupie kobiet i mężczyzn leczonych techniką TaTME nie przekraczała 15. Podobną wartość osiągała w grupie mężczyzn leczonych techniką ASAR. Jedynie w grupie kobiet zanotowano niższą wartość mediany równą 10.

Średnia liczba węzłów chłonnych w preparacie pacjentów po operacji TaTME wyniosła 13.44, mediana wyniosła 13, natomiast odchylenie standardowe 6.1. W grupie pacjentów poddanych leczeniu techniką ASAR średnia liczba węzłów chłonnych w preparacie wyniosła 12.38, mediana wyniosła 11 a odchylenie standardowe 6,12. W wykonanym teście studenta porównującym liczbę usuniętych węzłów chłonnych dla obu technik operacyjnych poziom istotności statystycznej dla wyniósł 0,967 a zatem różnica w ilości usuniętych węzłów chłonnych nie była istotna statystycznie dla $p < 0,05$.



Rycina 32. Graficzne przedstawienie zajętych węzłów pobranych od chorych leczonych techniką TaTME i ASAR.

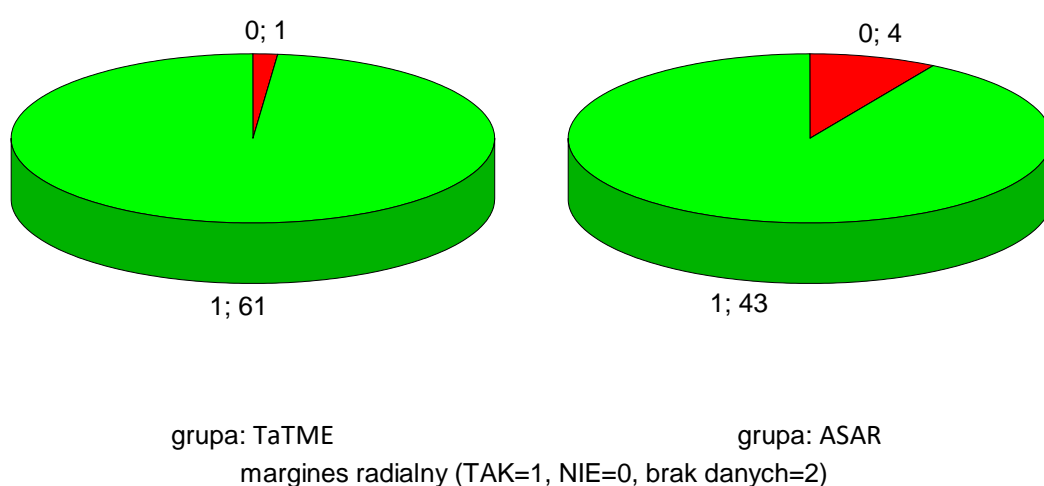
Analiza histopatologiczna węzłów pobranych do badania wskazała, że z wyjątkiem kobiet leczonych techniką TaTME proces chorobowy, jaki objął węzły widoczny był na poziomie pierwszego kwartylu mediany.



Rycina 33. Wykres obrazujący liczbę węzłów zajętych procesem nowotworowym w grupie chorych mężczyzn i kobiet, u których zastosowano technikę operacyjną TaTME lub ASAR.

5.6 UZYSKANIE WOLNYCH MARGINESÓW RESEKCIJ- BRAKU NACIEKU KOMÓREK RAKA W LINII CIĘCIA.

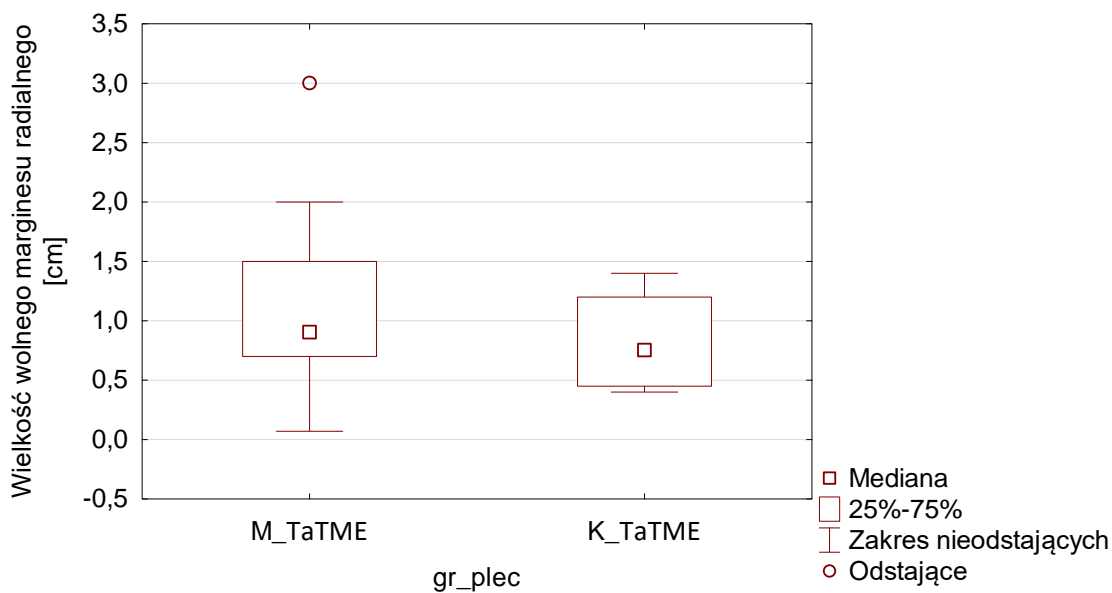
Kolejnym ważnym elementem wpływającym na wynik leczenia onkologicznego jest uzyskanie wolnych marginesów resekcji czyli braku nacieku komórek raka w linii cięcia. W aspekcie oceny radykalności leczenia nisko położonych guzów odbytnicy największe znaczenie zyskuje wolny margines radialny czyli obwodowy. W grupie badanej pacjentów uzyskano go u 61 pacjentów co stanowi 98,38% chorych natomiast w grupie kontrolnej wolny margines radialny uzyskano u 43 pacjentów co stanowi 91,48% chorych w tej grupie.



Rycina 34. Wykres porównujący liczbę pacjentów z uzyskanym wolnym marginesem radialnym

MARGINES RADIALNY (TAK=1, NIE=0)	TECHNIKA OPERACJI			
	TaTME		ASAR	
	N	%	N	%
nie	1	1,61	4	8,51
tak	61	98,39	43	91,49

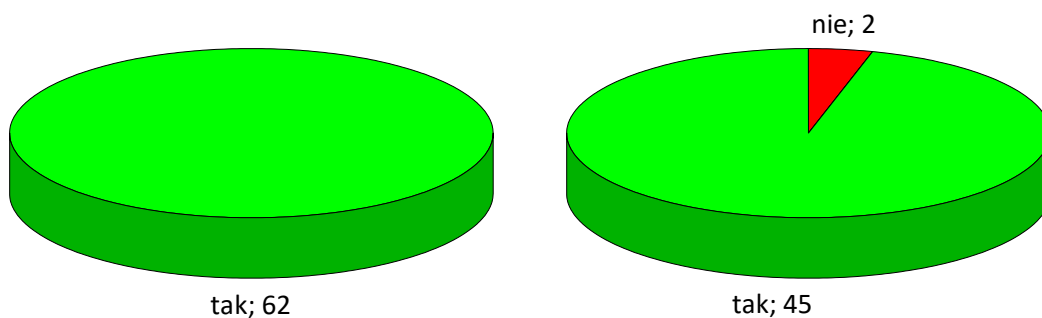
Tabela 29. Liczbowe i procentowe zestawienie pacjentów z uzyskanym wolnym marginesem radialnym.



Rycina 35. Wykres porównujący wielkość marginesu radialnego w grupie kontrolnej i grupie badanej

Analiza wielkości wolnego marginesu radialnego w grupie kobiet i mężczyzn wskazała, że wielkość margines w grupie mężczyzn znajdował się na poziomie pierwszego kwartyłu mediany.

Drugim z marginesów, który ma istotne znaczenie dla rokowania pacjentów jest margines dystalny. W przypadku pacjentów grupy badanej stwierdzono brak komórek nowotworowych u 62 pacjentów co stanowi 100% w tej grupie, natomiast w przypadku pacjentów grupy kontrolnej wolny margines dystalny uzyskano u 45 pacjentów co odpowiada 95,74% chorych tej grupy.



grupa: TaTME

margines dystalnego (TAK=1, NIE=0, brak danych=2)

grupa: ASAR

Rycina 36. Wykres porównujący liczbę pacjentów z uzyskanym wolnym marginesem dystalnym

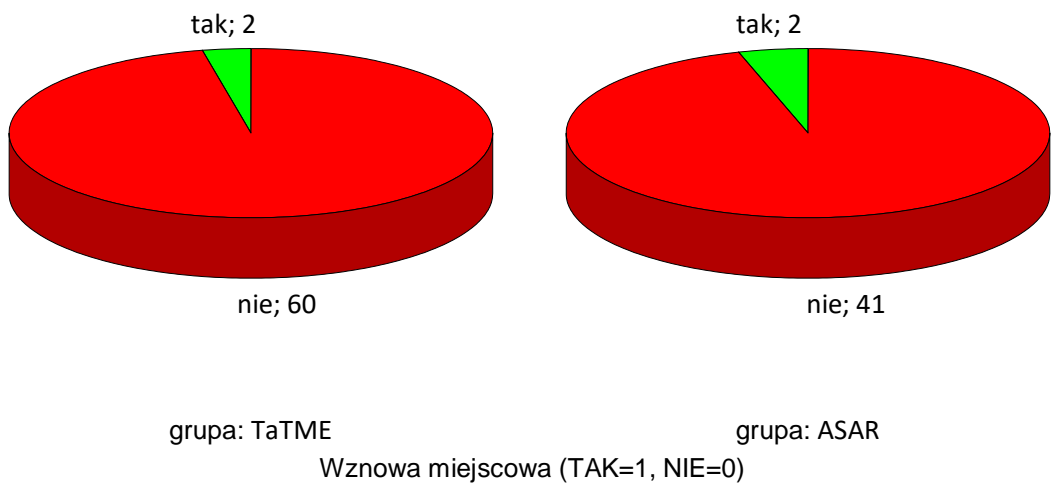
MARGINES DYSTALNY (TAK=1, NIE=0, BRAK DANYCH=2)	TECHNIKA OPERACJI			
	TaTME		ASAR	
	N	%	N	%
NIE	0	0,00	2	4,26
TAK	62	100,00	45	95,74

Tabela 30. Liczbowe i procentowe zestawienie pacjentów z uzyskanym wolnym marginesem dystalnym.

Opierając się na informacjach zawartych w protokole patomorfologicznym, wykazano że pacjenci w grupie badanej i w grupie kontrolnej różnili się pod względem rozpoznania histopatologicznego. Wartość p pomiędzy grupami była większa niż 0.05, dlatego różnic nie można uznać za statystycznie istotne.

ROZPONANIE HISTOPATOLOGICZNE	Technika operacji			
	TaTME		ASAR	
	N	%	N	%
Adenocarcinoma G1	13	20,97	6	12,77
Adenocarcinoma G2	39	62,90	29	61,70
Adenocarcinoma G3	4	6,45	3	6,38
Adenocarcinoma G3 w polipie	1	1,61	0	0,00
Adenocarcinoma w polipie oraz NET G3	1	1,61	0	0,00
Adenocarcinoma mucinous	1	1,61	0	0,00
Adenocarcinoma mucinosum G3	1	1,61	0	0,00
Adenoma tubulo villosum	1	1,61	0	0,00
Adenocarcinoma	0	0,00	8	17,02
Carcinoma mucinosum	0	0,00	1	2,13
Niskoźródnicowany rak neuroendokryny	1	1,61	0	0,00

Tabela 31. Analiza porównawcza liczebności i procentowego udziału zdefiniowanych rozpoznań histopatologicznych w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

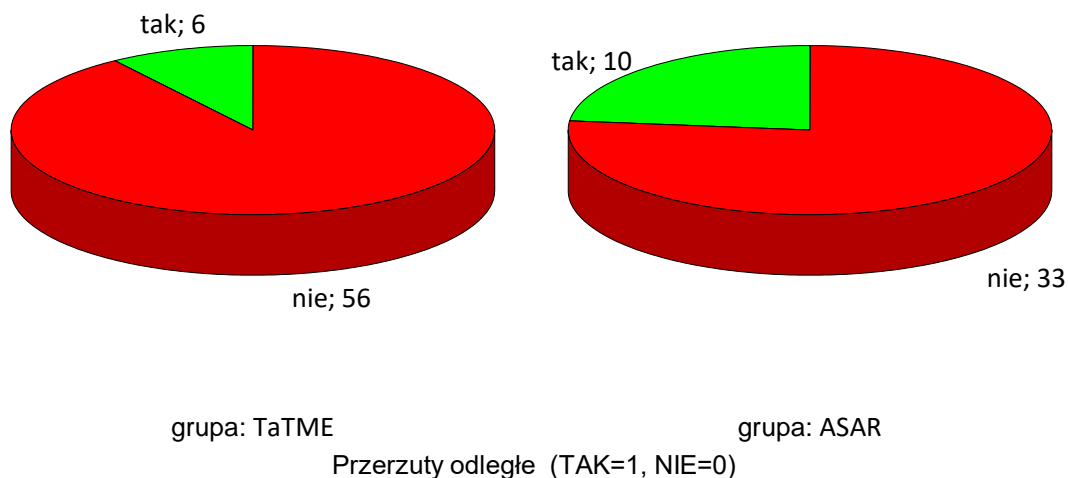


Rycina 37. Wykres porównujący liczbę pacjentów u których wystąpiła wznowa miejscowa w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

WZNOWA MIEJSCOWA (TAK=1, NIE=0)	TECHNIKA OPERACJI			
	TaTME		ASAR	
	N	%	N	%
NIE	60	96,77	41	95,35
TAK	2	3,23	2	4,65

Tabela 32. Analiza porównawcza liczebności i procentowego pacjentów u których wystąpiła wznowa miejscowa w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

Nawrót choroby występował częściej u chorych poddanych leczeniu z wykorzystaniem techniki ASAR, co obrazuje procentowy udział wznowy miejscowej wynoszący 4.65% w porównaniu do 3.23% w grupie chorych leczonych chirurgicznie z zastosowaniem techniki TaTME.



Rycina 38. Podział liczebności chorych u których wystąpiły przerzuty odległe grupie leczonych z wykorzystaniem zabiegów operacyjnych techniką (A)TaTME i (B) ASAR. (TAK-kolor zielony-6 osób w grupie TaTME i 10 osób w grupie ASAR) i bez powikłań (NIE-kolor czerwony-56 osób w grupie TaTME i 33 osoby w grupie ASAR).

PRZERZUTY ODLEGŁE (TAK=1, NIE=0)	TECHNIKA OPERACJI			
	TaTME		ASAR	
	N	%	N	%
NIE	56	90,32	33	76,74
TAK	6	9,68	10	23,26

Tabela 33. Analiza porównawcza liczebności i procentowego pacjentów u których wystąpiły przerzuty odległe wśród chorych w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia przedoperacyjnego w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

W grupie badanej rozsiew odległy choroby towarzyszył 6 pacjentom, co stanowi 9.68% całej populacji leczonej techniką TaTME. Ponad dwukrotnie częściej (23.26%) rozsiew odległy zanotowano w grupie kontrolnej, u której zastosowano technikę ASAR.

W późniejszej obserwacji pooperacyjnej, wśród pacjentów grupy badanej operowanych techniką TaTME, zaobserwowano występowanie zwężenia zespolenia u trzech spośród 62 pacjentów co stanowiło 4,84% całej analizowanej populacji. Natomiast w przypadku techniki ASAR zaobserwowano wystąpienie przepukliny kroczonej u jednego spośród 47 pacjentów co stanowiło 2,13% grupy kontrolnej. Należy jednak zauważyć, że powikłania te są specyficzne dla zastosowanych technik operacyjnych i nie miałyby możliwości wystąpić w przypadku wykorzystania innych rodzaju leczenia chirurgicznego.

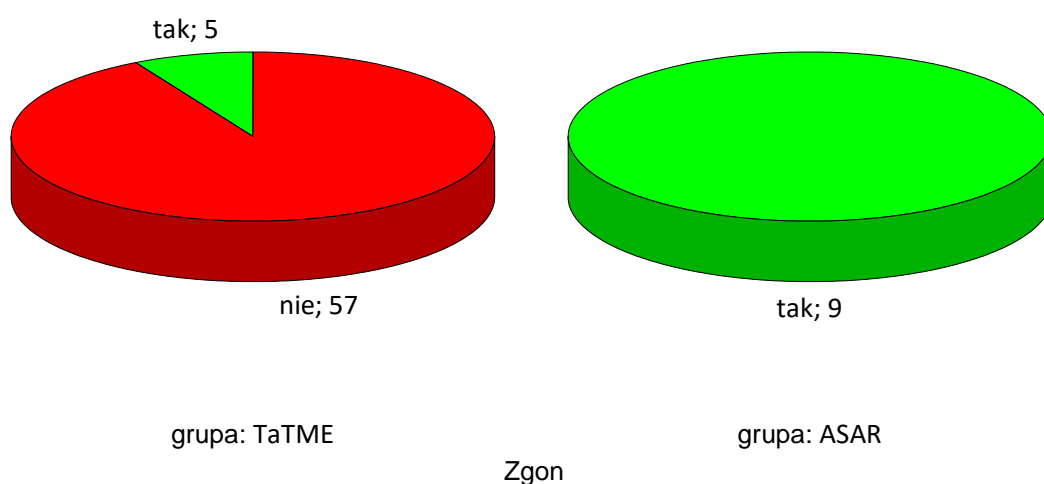
W okresie okołoperacyjnym wykonanie reoperacji z przyczyn ostrych było konieczne u 4 spośród 62 pacjentów grupy badanej, oraz u 4 pacjentów chorych grupy kontrolnej liczącej 47 przypadków. Procentowy udział pacjentów wymagających reoperacji wynosił 6,45% dla grupy badanej oraz 8,51% dla grupy kontrolnej. Odsetek reoperacji w grupie leczonych techniką TaTME był istotnie niższy niż w grupie ASAR ($p=0,032$).

Reoperacja, nie-0, tak-1	Grupa TaTME	Grupa TaTME	grupa ASAR	grupa ASAR
	N	%	N	%
nie	58	93,54	43	91,49
tak	4	6,45	4	8,51

Tabela 34. Analiza porównawcza liczebności i procentowego udziału pacjentów u których wykonano reoperację w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

ZGON	TECHNIKA OPERACJI			
	TaTME		ASAR	
	N	%	N	%
NIE	57	91,94	38	80,85
TAK	5	8,06	9	19,14

Tabela 35. Analiza porównawcza liczebności i procentowego udziału pacjentów u których nastąpił zgon w okresie analizy w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.



Rycina 39. Podział liczebności chorych u których wystąpił zgon w grupie chorych leczonych z wykorzystaniem zabiegów operacyjnych techniką (A)TaTME i (B) ASAR.

(TAK-kolor zielony-5 osób w grupie TaTME i 9 osób w grupie ASAR) i (NIE-kolor czerwony-57osób w grupie TaTME).

W grupie badanej stwierdzono zgon 5 pacjentów, co stanowi 8.06 % całej populacji leczonej techniką TaTME. Ponad dwukrotnie większą liczbę zgonów (19.14%) zanotowano w grupie kontrolnej, u której zastosowano technikę operacyjną ASAR. Odsetek zgonów w grupie leczonych techniką TaTME był istotnie niższy niż w grupie ASAR ($p=0,039$).

6 DYSKUSJA

Według Światowej Organizacji Zdrowia rak jelita grubego jest trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet. Chociaż rak odbytnicy, którego średnia wieku w chwili rozpoznania wynosi 68 lat dla mężczyzn i 72 lata dla kobiet, jest głównie chorobą starszych pacjentów [92], obecne wytyczne nie uwzględniają optymalnych zaleceń terapeutycznych dla osób starszych i odnoszą się jedynie częściowo do wyzwań napotykanych w tej populacji. Skutkuje to dużą zmiennością i rozbieżnością w dostarczaniu standardu opieki tej podgrupie pacjentów [93]. Wraz ze starzeniem się populacji oczekuje się dalszego wzrostu liczby starszych pacjentów z rakiem odbytnicy. Pacjenci ci często mają więcej chorób współistniejących, wyższy odsetek powikłań i gorsze rokowanie [94].

Technika transanalnego całkowitego wycięcia mezorektalnego (TaTME) w raku środkowej i dolnej części odbytnicy wzbudziła duże zainteresowanie na całym świecie i szybko stała się ważnym elementem leczenia chirurgii raka odbytnicy, także wśród osób starszych. TaTME oferuje połączenie laparoskopowego i przezodbytowego dostępu i onkologicznie kompletnej dyssekcji TME w przypadku niskich guzów odbytnicy. Niemniej jednak, jest to technicznie trudna procedura wymagająca doświadczenia w laparoskopowej chirurgii jelita grubego oraz szczególnej dbałości o szczegóły techniczne i oprzyrządowanie. Dane dostępne z analizy wyników badań kohortowych sugerują, że TaTME jest techniką bezpieczną. Wyniki badań uzyskane w ramach niniejszej dysertacji, jak również analiza prospektywna nie pozwalają na potwierdzenie niniejszego stwierdzenia

W grupie badanej stwierdzono istotnie statystycznie wyższą częstość występowania powikłań okołoperacyjnych niż w grupie kontrolnej. Wykonanie zespolenia jelitowego u pacjentów standardowo zakwalifikowanych do brzuszno-kroczonej resekcji odbytnicy w sposób oczywisty i oczekiwany zwiększało ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych. W opinii autora niniejszych dysertacji ryzyko to jednak jest uzasadnione w przypadku dążenia do zachowania aparatu zwieraczowego odbytnicy.

Tym samym, zgodnie z głównym założeniem dysertacji, na podstawie zgromadzonych danych nie wykazano, iż nowo wprowadzony sposób prowadzenia operacji niesie ze sobą potencjalnie dużo korzyści przy akceptowalnym poziomie ryzyka okołoperacyjnego.

Wśród czynników mających wpływ na bezpieczeństwo można wymienić fakt, że dostęp przezodbytniczy poprawia wizualizację płaszczyzn chirurgicznych w środkowej i dolnej części miednicy, umożliwiając przez to bardziej ostrożne preparowanie w porównaniu z

konwencjonalnym TME. Ponadto, biorąc pod uwagę fakt, że technika TaTME stanowi metodę pozwalającą na zachowanie zwieraczy zewnętrznych odbytu, tym samym naturalnego pasażu przewodu pokarmowego, jest to niewątpliwie alternatywa dla pacjentów zaklasyfikowanych do leczenia operacyjnego i zagrożonych wyłonieniem stałej stomii. Potwierdzają to również wyniki uzyskane w niniejszej pracy.

Jak donosi wiele źródeł literaturowych istnieją jednak obawy, czy technika TaTME wpływa negatywnie na wynik czynnościowy w porównaniu z konwencjonalną dolną przednią resekcją. Wątpliwości te wynikają, po pierwsze z faktu, że zespolenie w TaTME potencjalnie jest tworzone bliżej zwieracza odbytu w porównaniu z konwencjonalnym laparoskopowym TME. Po drugie, technika TaTME może spowodować uszkodzenie zwieracza w wyniku przedłużonego poszerzenia kanału odbytu. Wreszcie, w TaTME resekcja może być bardziej radykalna w miednicy dolnej, zwłaszcza w fazie uczenia się, co może być związane z obocznym uszkodzeniem unerwienia w zakresie nerwów splotu podbrzusznego, czy włókien mięśnia zwieracza zewnętrznego odbytu. Co ważne, w przypadku operacji TaTME, ze względu na wykonywanie ultra niskiego zespolenia jelitowego należy również zwrócić uwagę na częstość występowania nieszczelności zespolenia, na którą mają wpływ: męska, otyłość, czy przebyte leczenie przedoperacyjne. W niniejszej dysertacji, w opisywanej grupie badanej stwierdzono cechy nieszczelności zespolenia jelitowego u 6 pacjentów co odpowiada 9,67% chorych w tej grupie. Niedawne badanie wykazało, że największe ryzyko nieszczelności zespolenia po wykonaniu zabiegu z zastosowaniem techniki TaTME [95] występują w przypadku dużych guzów odbytnicy u otyłych mężczyzn z cukrzycą, którzy palą papierosy. Ponadto, nieszczelność zespolenia jest jednym z głównych problemów po resekcji odbytnicy ze względu na towarzyszącą chorobowość i śmiertelność.

W długoterminowej ocenie wyników leczenia nisko położonych guzów odbytnicy ważnym czynnikiem rokowniczym jest wystąpienie wznowy miejscowej w obrębie miednicy małej. Jak dowiedziono zastosowanie techniki TaTME, może zmniejszyć odsetek wznów miejscowych, diagnozowanych po wykonaniu radykalnej resekcji raka środkowej i dolnej części odbytnicy. Ponadto, dostępne obecnie dane literaturowe wskazują na poprawę jakości materiału chirurgicznego i zmniejszenie liczby resekcji R1 z dłuższymi marginesami dystalnymi, co potwierdzono we wstępnych badaniach kohortowych [96, 97, 98]. Dla grupy pacjentów analizowanych w niniejszej pracy, stwierdzono dwa przypadki wznowy

miejscowej, co stanowi 3,22% ilości pacjentów tej grupie, natomiast w grupie kontrolnej stwierdzono dwa przypadki wznowy miejscowej, co odpowiada 4,25% pacjentów tej grupy.

Należy nadmienić, że TaTME może zmniejszyć odsetek wznów miejscowych po radykalnej resekcji raka środkowej i dolnej części odbytnicy, brakuje jednak długoterminowych danych dotyczących odsetka nawrotów miejscowych potwierdzających zachęcające wyniki patologiczne [99]. Co ważne, w ciągu ostatnich dziesięcioleci przyjęcie całkowitego wycięcia mezorektalnego TME jako zasady chirurgicznej pozwoliło na zmniejszenie odsetka nawrotów miejscowych i poprawiło wskaźniki przeżycia wolnego od raka [100]. W połączeniu z neoadiuwantową chemioradioterapią odsetek nawrotów miejscowych został obniżony do 5%, co wykazano w dużym randomizowanym badaniu klinicznym [101]. Tendencja do mniejszej częstości występowania powikłań pooperacyjnych w grupie TaTME może również tłumaczyć niższy odsetek rehospitalizacji tych chorych w porównaniu z grupą IaTME. Wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością, ponieważ pochodzą one głównie z badań retrospektywnych [102].

Kolejną zmienną rokowniczą braną pod uwagę przy ocenie wyników leczenia jest wystąpienie rozsiewu odległego. Okres obserwacji w obu grupach opisanych w niniejszej dysertacji wynosił od 54 do 20 miesięcy. W tym czasie zaobserwowano wystąpienie cech rozsiewu odległego u 6 pacjentów grupy badanej stanowiących 9,67% tej grupy oraz u 10 pacjentów grupy kontrolnej, co odpowiada aż 21% chorych w tej grupie.

W przeciwieństwie do istniejących danych literaturowych, analiza wyników otrzymanych w grupie chorych poddanych interwencji TaTME, wykazała że zabieg ten wiąże się z wydłużeniem czasu w stosunku do procedury ASAR[103, 104]. Na rozbieżność tą może mieć wpływ wiele czynników. Jak wiadomo, zabieg z wykorzystaniem techniki TaTME może być wykonywany przez dwa zespoły jednocześnie. Jednak, co istotne nie wszystkie szpitale są w stanie wykonywać TaTME w dwóch zespołach ze względu na brak personelu. Brak wykonywania TaTME w dwóch zespołach jednocześnie może skutkować wydłużeniem czasu operacji i znieczulenia. Dłuższy czas trwania operacji może również odzwierciedlać krzywą uczenia się [105]. Dodatkowo, wytworzenie ileostomii tymczasowej, którą wykonuje się częściej w grupie TaTME, może mieć również wpływ na czas trwania operacji i znieczulenia. Wydaje się logiczne, że ambitne innowacyjne podejście, takie jak TaTME, należy ograniczyć do doświadczonych chirurgów zajmujących się dużymi zabiegami w obrębie miednicy

mniejszej, dopóki nie zostanie zasadniczo udowodniona długoterminowa równowaga onkologiczna z ASAR.

Warto nadmienić, że w analizie stanowiącej przedmiot niniejszej rozprawy, wynik leczenia operacyjnego zarówno w grupie badanej (TaTME) stanowił efekt pracy dwóch operatorów na różnych etapach szkolenia. Jest to szczególnie ważne, biorąc pod uwagę fakt, że na finalny efekt leczenia chorego, który uwzględnia m.in. wznowę miejscową, odsetek powikłań jak również śmiertelność ma wpływ doświadczenie chirurga [106, 107].

W osiągnięciu zarówno długo jak i krótkoterminowych celów leczenia istotną rolę odgrywa właściwa kwalifikacja do zabiegu [108, 109]. Dobór właściwej ścieżki leczenia daje możliwość personalizacji terapii. W oparciu o stan pacjenta, dostosowane, zindywidualizowane podejście do leczenia ma ogromne znaczenie przy rozważaniu wyników onkologicznych i czynnościowych. Chemioradioterapię neoadjuwantową (NCRT) stosowano w raku dystalnej części odbytnicy innym niż rak górnej części odbytnicy [110]. Często obserwujemy znaczną regresję guza i całkowitą odpowiedź patologiczną, co pozwala na strategię oszczędzającą narządy.

Jak wspomniano, tradycyjny sposób resekcji nisko położonych guzów odbytnicy, zazwyczaj wiąże się z usunięciem zwieraczy oraz wyłonieniem stomii. Zastosowanie metody TaTME daje szansę na zachowanie zwieraczy, połączenia jelita z odbytem po usunięciu odbytnicy, a w konsekwencji zachowanie naturalnej drogi oddawania stolca. Warto nadmienić, że biorąc pod uwagę wysoki współczynnik konwersji do operacji otwartej, udowodniono przewagę TaTME na tle innych technik, w tym w porównaniu z Lap TME. Wnioski te oparto na wynikach badań porównawczych między chirurgią laparoskopową i otwartą [111, 112]. Jak dowiedziono w badaniach różnych ośrodków, współczynnik konwersji operacji TaTME wynosi mniej niż 1% [113, 114], co jak wskazuje Ma i in. [115] ma związek chociażby z większą widocznością miednicy, zwłaszcza u pacjentów o niekorzystnej charakterystyce. Wnikliwa analiza pozwalająca na zgłębienie złożoności choroby nowotworowej, pozwala na wyodrębnienie grup chorych odnoszących potencjalnie największe korzyści z właściwie dobranej metody spersonalizowanego leczenia. Warto nadmienić, że zaletą TaTME nad Lap TME jest mniejsze krwawienie śródoperacyjne, jak również krótszy czas operacji. Przewaga ta jest możliwa dzięki wykorzystaniu dwóch zespołów chirurgicznych w dostępie jednoczesnym, brzuszny i przezodbytniczym. Mediana czasu operacji w badaniu przedstawionym w niniejszej dysertacji wyniosła 210 min,

podobnie jak seria z 22 przypadkami w Rosji [116], jednak dłużej niż Lacy A i in. [88] oraz Perdawood SK i in. [117]. Różnica może być związana z krzywą uczenia się i liczbą przypadków przeprowadzonych przez każdą instytucję. W kwalifikacji do zabiegu chirurg operujący powinien uwzględnić zatem, nie tylko własne doświadczenie, ale także stopień zaawansowania choroby, jak również specyfikę i ograniczenia poszczególnych technik operacyjnych.

Charakterystyka pacjentów w grupie badanej i kontrolnej była podobna pod względem wieku, płci, BMI. Uzyskane w analizie wyniki wskazały, że grupę TaTME cechował istotnie wyższy odsetek powikłań pooperacyjnych niż grupa ASAR. Jest to szczególnie istotne spostrzeżenie, biorąc pod uwagę, że powikłania okołoperacyjne, reoperacje, czy utrata krwi, należą do czynników wpływających na czas pobytu w szpitalu [118]. Znajduje to bezpośrednie odzwierciedlenie, po pierwsze w szybszym powrocie pacjenta do aktywności i poprawy samopoczucia, po drugie obniżeniu kosztów leczenia. Warto zauważyć, że długość pobytu w szpitalu to tylko jeden z wielu czynników wpływających na rekonwalescencję pacjenta po resekcji nisko położonego nowotworu odbytnicy. Inne czynniki, takie jak stopień zaawansowania nowotworu, ogólny stan zdrowia pacjenta i współistniejące schorzenia, również mogą mieć wpływ. Należy odnotować, że protokół opublikowany na podstawie wyników badań wielośrodkowego randomizowanego badania klinicznego (COLOR III) porównującego TaTME z laTME uwzględnił ścisłe kryteria selekcji pacjentów [25]. Zgodnie z kryteriami tego protokołu guzy T3 z marginesem <1 mm do powięzi miednicy mniejszej, guzy z wrastaniem w zwieracz zewnętrzny odbytu i wszystkie guzy T4 przed terapią neoadjuwantową wykluczono z badania [119]. Aczkolwiek specyfikacja pacjentów chirurgicznych odnoszących największe korzyści z leczenia TaTME wymaga dalszych analiz. Niewątpliwie, technika ta stanowi optymalny wybór w przypadku mężczyzn, pacjentów z wąską i głęboką miednicą, otyłością trzewną lub wskaźnikiem masy ciała (BMI) > 30 kg/m², przerostem gruczołu krokowego, średnicą guza >4 cm. Dodatkowe kryterium stanowi brak postępu w trakcie tradycyjnego otwartego lub laparoskopowego podejścia operacyjnego [120].

Zabiegi chirurgiczne wykonywane u pacjentów z nisko położonymi guzami odbytnicy należą, pomimo rozwoju chirurgii i technik operacyjnych, do grupy zabiegów trudnych. Wśród głównych przyczyn należy wymienić wysokie ryzyko nawrotu miejscowego oraz wysoką częstotliwość zaburzeń jelitowych takich, jak nietrzymanie stolca. Ponadto, pacjenci

z zaawansowanym procesem nowotworowym mogą wykazywać większe ryzyko wystąpienia trudności, takich jak krwawienie, podatność na rozwój infekcji, problemy z gojeniem się rany. Większe prawdopodobieństwo wznowy miejscowej w przypadku nisko położonego guza odbytnicy i wysoka częstość występowania dysfunkcji jelit, sprawiły, że jego leczenie jest ciągle przedmiotem analiz [121]. Strategie chirurgiczne powinny mieć na celu nie tylko resekcję leczniczą, ale także zachowanie splotu autonomicznego miednicy mniejszej i możliwość zachowania zwieracza odbytu [122, 123]. TaTME, podobnie jak TATA, pozwala na wyraźne określenie marginesów radialnych i dystalnych. Może to stanowić rozwiązanie u pacjentów, otyłych, u których guz zlokalizowany jest w dolnej jednej trzeciej części odbytnicy, niosąc ze sobą ryzyko ograniczonego efektu leczenia onkologicznego [124]. Dzięki dokładnej ocenie marginesu dystalnego już w początkowej fazie zabiegu możliwa jest (1) radykalność resekcji, a tym samym osiągnięcie zarówno długo jak i krótkoterminowych celów leczenia; i (2) obniżenie częstości resekcji brzuszno-kroczonej (APR), umożliwiające w ten sposób na poprawę wskaźników determinujących zachowanie zwieraczy [125].

Nie ulega, żadnej wątpliwości, że niezbędna jest długoterminowa obserwacja przed wyciągnięciem ostatecznych wniosków dotyczących bezpieczeństwa onkologicznego TaTME, ale wstępne dane uzyskane w ramach niniejszej dysertacji są obiecujące i co najmniej tak dobre, jak podejście standardowe. Warto dodać, że analiza danych jednego z większych badań klinicznych, obejmującego 56 pacjentów, pozwoliła na stwierdzenie, że miejscowy wskaźnik nawrotów wyniósł 1,7% po 24 miesiącach od wykonania zabiegów techniką TaTME [126]. Po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 29 miesięcy, całkowity wskaźnik przeżycia odnotowano na poziomie 96,4%, natomiast szacowany 5-letni wskaźnik przeżycia wolnego od choroby wskazano na poziomie 94,2%. Wyniki zostały także potwierdzone przez grupę Muratore i wsp. [127], która wykazała, że odsetek pacjentów wolnych od choroby wyniósł 92,3% po okresie obserwacji trwającym średnio 21 miesięcy. Dodatkowo nie zaobserwowano żadnej wznowy miejscowej. Ponadto, jak dowiódł Rouanet i wsp., wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, całkowity czas przeżycia i przeżycie wolne od choroby wynoszą odpowiednio 80,5% i 88,9% po 24 miesiącach [128].

7 WNIOSKI

1. Technika operacyjna TaTME jest przydatna w leczeniu pacjentów z nisko położonymi rakami gruczołowymi odbytnicy.
2. W ściśle wyselekcjonowanej grupie pacjentów, akceptujących ryzyko związane z ultraniskim zespoleniem, wykazano dobrą doszczętność leczenia onkologicznego i niski odsetek wznów miejscowych, porównywalny z innymi sposobami leczenia operacyjnego.
3. Technika TaTME jest procedurą wymagającą technicznie, o stromej krzywej uczenia, co znalazło odzwierciedlenie zarówno w ocenie wczesnych wyników leczenia jak również w kwerendzie danych literaturowych.
4. Zastosowanie techniki TaTME wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań okołoperacyjnych.
5. Technika TaTME jest procedurą czasochłonną w odniesieniu do klasycznych technik operacyjnych, wymagającą udziału jednocześnie dwóch zespołów operacyjnych.
6. Głównymi beneficjentami nowej techniki operacyjnej są mężczyźni, osoby otyłe oraz o wąskiej miednicy małej.
7. Konieczne są dalsze badania wieloośrodkowe i ocena przydatności metody TaTME uwzględniające odległe wyniki leczenia i jakość życia chorych poddanych tej procedurze.

8 STRESZCZENIE

Wstęp

Rak odbytnicy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce i na świecie a zachorowalność na niego stale wzrasta. Pomimo ponad 120 lat doświadczeń leczenie raka odbytnicy nadal ulega przeobrażeniom starając się sprostać nowym wyzwaniom wynikającym zarówno z zastosowania nowych technik, jak również oczekiwaniom pacjentów co do wyników leczenia uwzględniających radykalność onkologiczną, ale również funkcjonalność i jakość życia po przebytych leczeniu .

Cel pracy

Celem badania była ocena wczesnych wyników leczenia pacjentów operowanych w Dolnośląskim Centrum Onkologii z wykorzystaniem techniki TaTME i ASAR w okresie od maja 2016 roku do marca 2019 roku. Ponadto celem pracy było porównanie uzyskanych wyników z danymi opublikowanymi przez inne ośrodki oraz kwerenda danych literaturowych. Kolejnym założeniem pracy było potwierdzenie hipotezy, że technika TaTME może stanowić dobrą alternatywę terapeutyczną dla pacjentów z guzami dolnej części odbytnicy, oraz, że badania technika jest bezpieczna pod względem ryzyka i częstości występowania powikłań jak również pod względem jakości leczenia onkologicznego, tj. uzyskania ujemnych marginesów resekcji, częstości występowania wznów miejscowych oraz rozsiewu odległego.

Materiały

Materiał badawczy stanowiła grupa 109 pacjentów leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii z powodu nisko położonego raka odbytnicy, z czego 62 zakwalifikowano do grupy badanej, operowanej techniką TaTME a 47 do grupy kontrolnej operowanej techniką ASAR. W niniejszej pracy przeanalizowano dane dotyczące wykonanych procedur uwzględniające czas trwania zabiegu operacyjnego, uzyskane marginesy resekcji, ilość pobranych węzłów chłonnych a także częstość występowania powikłań okołoperacyjnych, częstość powstawania nawrotu miejscowego oraz rozsiewu odległego procesu nowotworowego.

Wyniki

Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że czas operacji TaTME jest statystycznie dłuższy od operacji wykonywanych techniką klasyczną, oraz, że czas operacji

TaTME był dłuższy w przypadku pacjentów płci męskiej. Nie wykazano różnic statystycznych w ilości pobranych węzłów chłonnych wśród pacjentów grupy badanej i kontrolnej. Ujemny margines radialny uzyskano u 98,39% pacjentów grupy badanej w porównaniu do 91,49% pacjentów grupy kontrolnej a ujemny margines dystalny u 100% pacjentów grupy badanej w porównaniu do 95,74 pacjentów grupy kontrolnej. W okresie obserwacji od 20 do 54 miesięcy wznowę miejscową rozpoznano u 3,23% a rozsiew odległy u 9,68% pacjentów grupy badanej.

Wnioski

Technika TaTME jest procedurą chirurgiczną, która może znaleźć zastosowanie w leczeniu ściśle wyselekcjonowanej grupy pacjentów z nisko położonymi guzami odbytnicy, zwłaszcza mężczyznom, osobom otyłym oraz o wąskiej miednicy małej.. Cechuje się ona dobrą radykalnością leczenia onkologicznego oraz niskim odsetkiem wznów miejscowych. TaTME jest procedurą wymagającą technicznie o stromej krzywej uczenia, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań okołoperacyjnych, oraz jest procedurą czasochłonną w odniesieniu do klasycznych technik operacyjnych. Zastosowanie techniki TaTME wymaga dalszych badań i obserwacji z uwzględnieniem OS, DFS oraz QoL.

9 ABSTRACT

Introduction

Rectal cancer is one of the most common malignant tumors in Poland and worldwide, and its incidence continues to rise. Despite over 120 years of experience, the treatment of rectal cancer is still evolving to meet new challenges arising from the use of new techniques, as well as patient expectations regarding treatment outcomes that consider oncological radicality, functionality, and quality of life after treatment.

Objective of the Study

The aim of this study was to evaluate the early treatment outcomes of patients undergoing surgery at the Lower Silesian Oncology Center using the TaTME (Transanal Total Mesorectal Excision) and ASAR (Abdominosacral Resection) techniques from May 2016 to March 2019. Additionally, the study aimed to compare the obtained results with data published by other centers and perform a literature review. Another objective was to confirm the hypothesis that the TaTME technique could be a good therapeutic alternative for patients with tumors in the lower part of the rectum, and that the technique is safe in terms of risk and frequency of complications, as well as the quality of oncological treatment, including achieving negative resection margins, local recurrence rates, and distant metastasis.

Materials

The study material consisted of a group of 109 patients treated at the Lower Silesian Oncology Center for low rectal cancer, of which 62 were included in the study group operated with the TaTME technique, and 47 in the control group operated with the ASAR technique. This study analyzed data related to the performed procedures, including the duration of the surgical procedure, obtained resection margins, the number of harvested lymph nodes, the frequency of perioperative complications, the occurrence of local recurrence, and distant metastasis.

Results

Based on the obtained results, it was shown that the duration of the TaTME operation is statistically longer than operations performed using the conventional technique, and the

TaTME operation took longer in male patients. There were no statistically significant differences in the number of harvested lymph nodes between the study and control groups. A negative radial margin was achieved in 98.39% of patients in the study group compared to 91.49% in the control group, and a negative distal margin was achieved in 100% of patients in the study group compared to 95.74% in the control group. During a follow-up period of 20 to 54 months, local recurrence was diagnosed in 3.23% of patients in the study group, and distant metastasis occurred in 9.68% of patients in the study group.

Conclusions

The TaTME technique is a surgical procedure that can be used in the treatment of a carefully selected group of patients with low rectal tumors, particularly in men, obese individuals, and those with a narrow pelvis. It is characterized by good radicality of oncological treatment and a low rate of local recurrences. TaTME is a technically demanding procedure with a steep learning curve, and it is associated with an increased risk of perioperative complications. Additionally, it is a time-consuming procedure compared to conventional surgical techniques. The application of the TaTME technique requires further research and observations, considering overall survival (OS), disease-free survival (DFS), and quality of life (QoL).

10 WYKAZ RYCIN:

Wstęp:

Rycina 1. Struktura zachorowań na nowotwory w Polsce u mężczyzn w 2019 roku [15].

Rycina 2. Struktura zachorowań na nowotwory w Polsce u kobiet w 2019 roku [15]

Rycina 3. Struktura zgonów na nowotwory w Polsce u mężczyzn w 2019 roku [15].

Rycina 4. Struktura zgonów na nowotwory w Polsce u kobiet w 2019 roku [15].

Rycina 5. Graficzna prezentacja skali Haggitta [44]

Rycina 6. Graficzna prezentacja skali Kikuchi [45]

Wyniki:

Rycina 7. Liczbowy udział kobiet i mężczyzn w grupie kontrolnej pacjentów z rozpoznaniem rakiem dystalnego odcinka odbytnicy operowanych techniką ASAR.

Rycina 8. Rozkład wieku pacjentów w grupie kontrolnej pacjentów z rozpoznaniem rakiem dystalnego odcinka odbytnicy operowanych techniką ASAR

Rycina 9. Liczbowy podział w grupie kontrolnej pacjentów z rozpoznaniem rakiem dystalnego odcinka odbytnicy operowanych techniką ASAR w zależności od oceny w skali WHO.

Rycina 10. Liczbowy podział w grupie kontrolnej pacjentów z rozpoznaniem rakiem dystalnego odcinka odbytnicy operowanych techniką ASAR w zależności od oceny w skali ASA

Rycina 11. Rozkład grupy kontrolnej pacjentów w zależności od wzrostu, wagi i BMI

Rycina 12. Rozkład grupy kontrolnej pacjentów w zależności od odległości guza od połączenia odbytowo odbytniczego.

Rycina 13. Podział pacjentów grupy kontrolnej w zależności od zastosowanego schematu leczenia

Rycina 14. Rozkład pacjentów grupy kontrolnej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Rycina 15. Rozkład pacjentów grupy kontrolnej w zależności od stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM

Rycina 16. Podział chorych poddawanych zabiegowi operacji (A) TaTME i (B) ASAR zależny od płci (liczebność kobiet i mężczyzn).

Rycina 17. Rozkład wieku pacjentów w grupie badanej.

Rycina 18. Liczbowy udział pacjentów w grupie badanej w zależności od skali WHO.

Rycina 19. Liczbowy udział pacjentów w grupie badanej w zależności od kwalifikacji wg skali ASA.

Rycina 20. Rozkład grupy badanej pacjentów w zależności od wzrostu, wagi i BMI

Rycina 21. Rozkład badania mięśnia zwieracza zewnętrznego odbytu u pacjentów grupy badanej

Rycina 22. Rozkład grupy badanej pacjentów w zależności od odległości guza od ARJ

Rycina 23. Podział liczebności chorych poddanych leczeniu przedoperacyjnemu w grupie chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu techniką (A)TaTME i (B) ASAR

Rycina 24. Analiza liczebności chorych w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia przedoperacyjnego w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką (A)TaTME i (B) ASAR.

Rycina 25. Graficzne przedstawienie liczbowego udziału pacjentów w grupie badanej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Rycina 26. Rozkład pacjentów grupy badanej w zależności od stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM

Rycina 27. Rozkład pacjentów grupy badanej w zależności do rodzaju wykonanego zespolenia jelitowego

Rycina 28. Wykres zależności czasu zabiegu od zastosowanej techniki operacyjnej TaTME / ASAR w grupie kobiet i mężczyzn.

Rycina 29. Wykres zależności czasu pobytu w szpitalu od zastosowanej techniki operacyjnej TaTME lub ASAR w grupie kobiet i mężczyzn

Rycina 30. Podział liczebności chorych u których wystąpiły powikłania pooperacyjne grupie leczonych z wykorzystaniem zabiegów operacyjnych techniką (A)TaTME i (B) ASAR.

Rycina 31. Wykres obrazujący liczbę pobranych węzłów do badania histopatologicznego w grupie chorych mężczyzn i kobiet, u których zastosowano technikę operacyjną TaTME lub ASAR.

Rycina 32. Graficzne przedstawienie zajętych węzłów pobranych od chorych leczonych techniką TaTME i ASAR.

Rycina 33. Wykres obrazujący liczbę węzłów zajętych procesem nowotworowym w grupie chorych mężczyzn i kobiet, u których zastosowano technikę operacyjną TaTME lub ASAR

Rycina 34. Wykres porównujący liczbę pacjentów z uzyskanym wolnym marginesem radialnym

Rycina 35. Wykres porównujący wielkość marginesu radialnego w grupie kontrolnej i grupie badanej

Rycina 36. Wykres porównujący liczbę pacjentów z uzyskanym wolnym marginesem dystalnym

Rycina 37. Wykres porównujący liczbę pacjentów u których wystąpiła wznowa miejscowa w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

Rycina 38. Podział liczebności chorych u których wystąpiły przerzuty odległe grupie leczonych z wykorzystaniem zabiegów operacyjnych techniką (A)TaTME i (B) ASAR.

Rycina 39. Podział liczebności chorych u których wystąpił zgon w grupie chorych leczonych z wykorzystaniem zabiegów operacyjnych techniką (A)TaTME i (B) ASAR.

11 WYKAZ TABEL:

Wstęp:

Tabela 1. Liczby zachorowań na raka odbytnicy wg 5-letnich grup w Polsce w 2019 roku [15].

Tabela 2. Cecha T wg 8 klasyfikacji TNM dla raka odbytnicy [42].

Tabela 3. Cecha N wg 8 klasyfikacji TNM dla raka odbytnicy [42]

Tabela 4. Cecha M wg 8 klasyfikacji TNM dla raka odbytnicy [42]

Tabela 5. Podział na stopnie zaawansowania raka odbytnicy

Tabela 6. Klasyfikacja Dukes'a w modyfikacji Astera i Collera [43]

Tabela 7. Ocena głębokości naciekania błony podśluzowej ściany jelita przez raka dla polipów uszypułowanych według Haggitt i wsp. [44]

Tabela 8. Ocena głębokości naciekania błony podśluzowej ściany jelita przez raka dla polipów siedzących według Kikuchi i wsp. [45]

Tabela 9. Klasyfikacja Rullier dla nisko położonych guzów odbytnicy [41]

Tabela 10. Klasyfikacja M.E.R.C.U.R.Y. kompletności wycięcia mezorektum [83]

Tabela 11. Powikłania pooperacyjne. Klasyfikacja Clavien Dindo [90]

Wyniki:

Tabela 12. Charakterystyka chorych zakwalifikowanych do operacji techniką TaTME i ASAR uwzględniająca płeć (podział liczbowy i procentowy kobiet i mężczyzn).

Tabela 13. Tabelaryczne zestawienie przedstawiające liczbę pacjentów grupy kontrolnej uwzględniające wartości średnie i medianę wzrostu, wagi, BMI, odległość od zwieracza, odległość od połączenia odbytowo odbytniczego.

Tabela 14. Tabelaryczne zestawienie przedstawiające liczbę pacjentów grupy badanej uwzględniające wartości średnie i medianę wzrostu, wagi, BMI, odległość od zwieracza, odległość od połączenia odbytowo odbytniczego.

Tabela 15. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej chorych zakwalifikowanych do operacji techniką TaTME i ASAR, uwzględniająca procentowy udział pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu w zależności od skali WHO.

Tabela 16. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej chorych zakwalifikowanych do operacji techniką TaTME i ASAR uwzględniająca procentowy udział pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu w zależności od skali ASA.

Tabela 17. Liczbowy podział pacjentów w grupie kontrolnej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Tabela 18. Analiza porównawcza liczebnego i procentowego udziału chorych poddawanych zabiegowi operacji TaTME i ASAR zależny od płci (liczebność, procentowość kobiet i mężczyzn).

Tabela 19. Analiza porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej uwzględniająca procentowy udział pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu w zależności od skali WHO.

Tabela 20. Analiza porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej uwzględniająca procentowy udział pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu w zależności od skali ASA.

Tabela 21. Rozkład grupy badanej pacjentów w zależności od wzrostu, wagi i BMI.

Tabela 22. Sprawność siły zwieraczy w stanie podczas maksymalnego, wysiłkowego i spoczynkowego napięcia zwieraczy.

Tabela 23. Analiza porównawcza liczebności i procentowego udziału chorych poddawanych leczeniu przedoperacyjnemu w grupie chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu techniką TaTME lub ASAR.

Tabela 24. Analiza porównawcza liczebności i procentowego udziału chorych w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia przedoperacyjnego w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

Tabela 25. Liczbowy udział pacjentów w grupie badanej w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Tabela 26. Liczbowy i procentowy udział pacjentów grupy badanej w zależności od rodzaju leczenia operacyjnego.

Tabela 27. Liczbowy rozkład powikłań wśród pacjentów grupy badanej z uwzględnieniem ich rodzaju oraz ciężkości wg skali Clavien - Dindo

Tabela 28. Liczbowy rozkład powikłań wśród pacjentów grupy kontrolnej z uwzględnieniem ich rodzaju oraz ciężkości wg skali Clavien - Dindo

Tabela 29. Liczbowe i procentowe zestawienie pacjentów z uzyskanym wolnym marginesem radialnym

Tabela 30. Liczbowe i procentowe zestawienie pacjentów z uzyskanym wolnym marginesem dystalnym.

Tabela 31. Analiza porównawcza liczebności i procentowego udziału zdefiniowanych rozpoznań histopatologicznych w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

Tabela 32. Analiza porównawcza liczebności i procentowego pacjentów u których wystąpiła wznowa miejscowa w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

Tabela 33. Analiza porównawcza liczebności i procentowego pacjentów u których wystąpiły przerzuty odległe wśród chorych w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia przedoperacyjnego w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

Tabela 34. Analiza porównawcza liczebności i procentowego pacjentów u których wykonano reoperację w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

Tabela 35. Analiza porównawcza liczebności i procentowego pacjentów u których nastąpił zgon w okresie analizy w grupie chorych poddanych zabiegowi techniką TaTME lub ASAR.

12 BIBLIOGRAFIA

- [1] Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J.W.W., Comber, H., Forman, D., Bray, F.; **Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries**; Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1374-403.; DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027,
- [2] https://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/jakosc_i_potrzebypl20150210-1.pdf - dostęp 27.05.2023,
- [3] Quirke, P., Dixon, M.F., Durdey, P., Williams, N.S.; **Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection**; The Lancet; VOLUME 328, ISSUE 8514, P996-999, NOVEMBER 01, 1986; DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)92612-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)92612-7),
- [4] Haribhakti, S.P.; Mistry, J.H.; **Techniques of laparoscopic cholecystectomy: Nomenclature and selection**; Journal of Minimal Access Surgery | April-June 2015 | Volume 11 | Issue 2; DOI:10.4103/0972-9941.140220
- [5] Biondi, A., Grosso, G., Mistretta, A., Marventano, S., Toscano, C., Drago, F., Gangi, S., Basile, F.; **Laparoscopic vs. open approach for colorectal cancer: evolution over time of minimal invasive surgery**; BMC Surgery 2013, 13(Suppl 2):S12; 1471-2482; DOI: 10.1186/1471-2482-13-S2-S12,
- [6] Sun, J., Jiang T., Qiu, Z., Cen, G., Cao, J., Huang K., Pu, Y., Liang, H., Huang, R., Chen, S.; **Short-term and medium-term clinical outcomes of laparoscopic-assisted and open surgery for colorectal cancer: a single center retrospective case-control study**; BMC Gastroenterol. 2011 Jul 27;11:85; DOI: 10.1186/1471-230X-11-85,
- [7] Chapman, A.E., Levitt, M.D., Hewett, P., Woods, R., Sheiner, H., G J; **MaddernLaparoscopic-Assisted Resection of Colorectal Malignancies**; Ann Surg. 2001 Nov; 234(5): 590–606; DOI: 10.1097/00000658-200111000-00003,
- [8] Kim, H. J., Lee, I. K., Lee, Y. S., Kang, W. K., Park, J. K., Oh, S. T., Kim, J. G., Kim, Y. H.; **A comparative study on the short-term clinicopathologic outcomes of laparoscopic surgery versus conventional open surgery for transverse colon cancer**; Surg Endosc (2009) 23:1812–1817; DOI 10.1007/s00464-009-0348-z,
- [9] Tekkis, P.P., Senagore, A.J., Delaney, C.P., Fazio, V.W.; **Evaluation of the Learning Curve in Laparoscopic Colorectal Surgery- Comparison of Right-Sided and Left-Sided Resections**; Annals of Surgery; Volume 242, Number 1, July 2005. DOI: 10.1097/01.sla.0000167857.14690.68,
- [10] Rentsch, M., Schiergens, T., Khandoga, A., Werner, J.; **Surgery for Colorectal Cancer – Trends, Developments, and Future Perspectives**; Visc Med 2016;32:184–191; DOI: 10.1159/000446490,
- [11] Buunen, M., Bonjer, H. J., Hop, W. C. J., Haglind, E., Kurlberg, G., Rosenberg, J., Lacy, A. M., Cuesta, M. A., D'Hoore, A., Fürst, A., Lange, J. F., Jess, P., Bulut, O., Poornorozy, P., Jensen, K. J., Christensen, M. M., Lundhus, E., Ovesen, H., Birch, D., Iesalnieks, I., Jäger, C., Kreis, M., van Riet, Y., van der Harst, E., Gerhards, M. F., Bemelman, W. A., Hansson, B. M. E., Neijenhuis, P. A., Prins, H. A., Balague, C., Targarona, E., Luján Mompeán, J. A., Franco Osorio, J. D., Garcia Molina, F. J., Skullman, S., Läckberg, Z., Kressner, U., Matthiessen, P., Kim, S. H., Poza, A.A.; **COLOR II. A randomized clinical trial comparing**

- laparoscopic and open surgery for rectal cancer***; Randomized Controlled Trial Dan Med Bull. 2009 May;56(2):89-91,
- [12] van der Pas, M.H., Haglind, E., Cuesta, M.A., Fürst, A., Lacy, A.M., Hop, W.C., Bonje, H.J.; ***Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial***; Lancet Oncol. 2013 Mar;14(3):210-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0,
- [13] Religioni, U.; ***Cancer incidence and mortality in Poland***; Clinical Epidemiology and Global Health 8 (2020) 329–334,
- [14] Gawełko, J., Hejda, G., Radziejewicz-Winnicki, I., Hejda, P., Dereń, K.; ***Dynamics of changes in colorectal cancer incidence in the Podkarpackie region (Poland) in the years 1963–2014***; Gastroenterology Rev 2021; 16 (2): 117–126; DOI.org/10.5114/pg.2021.106662,
- [15] http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf - dostęp 12.052022,
- [16] Abancens, M., Bustos, V., Harvey, H., McBryan, J., Harvey, B.J.; ***Sexual Dimorphism in Colon Cancer***; Front Oncol. 2020; 10: 607909. 10.3389/fonc.2020.607909,
- [17] Amersi, F., Agustin, M., Ko, C.Y.; ***Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Health Services***; Clin Colon Rectal Surg. 2005 Aug;18(3):133-40. DOI: 10.1055/s-2005-916274,
- [18] Sawicki, T., Ruskowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Arłukowicz, T., Przybyłowicz, K.E.; ***A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis***; Cancers (Basel). 2021 Apr 22;13(9):2025. DOI: 10.3390/cancers13092025,
- [19] Demb, J., Earles, A., Martínez, M.E., Bustamante, R., Bryant, A.K., Murphy, J.D., Liu, L., Gupta, S.; ***Risk factors for colorectal cancer significantly vary by anatomic site***; BMJ Open Gastroenterol. 2019 Aug 24;6(1):e000313. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000313,
- [20] Millan, M., Merino, S., Caro, A., Feliu, F., Escuder, J., Francesch, T.; ***Treatment of colorectal cancer in the elderly***; World J Gastrointest Oncol. 2015 Oct 15; 7(10): 204–220. DOI: 10.4251/wjgo.v7.i10.204,
- [21] Center, M.M., Jemal, A., Smith, R.A., Ward, E., ***Worldwide Variations in Colorectal Cancer***; Ca Cancer J Clin 2009;59:366–378, DOI:10.3322/caac.20038,
- [22] Bishehsari, F., Mahdavinia, M., Vacca, M., Malekzadeh, R., Mariani-Costantini, R.; ***Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention***; World J Gastroenterol 2014 May 28; 20(20): 6055–6072; DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6055,
- [23] Slattery, M.L., Boucher, K.M., Caan, B.J., Potter J.D., Ma, K-N.; ***Eating Patterns and Risk of Colon Cancer***; Am J Epidemiol Vol. 148, No. 1, 1998,
- [24] Grosso, G., Bella, F., Godos, J., Sciacca, S., Del Rio, D., Ray, S., Galvano, F., Giovannucci, E.L.; ***Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk***; Nutrition ReviewsVR Vol. 75(6):405–419 DOI: 10.1093/nutrit/nux012,
- [25] Coughlin, S.S.; ***Social determinants of colorectal cancer risk, stage, and survival: a systematic review***; International Journal of Colorectal Disease 35(6):985-995; DOI.org/10.1007/s00384-020-03585-z,

- [26] Navarro Silvera, S.A., Mayne, S.T., Risch, H.A., Gammon, M.D., Vaughan, T., Chow, W.H., Dubin, J.A., Dubrow, R., Schoenberg, J., Stanford, J.L., West, A.B., Rotterdam, H., Blot, W.J.; **Principal component analysis of dietary and lifestyle patterns in relation to risk of subtypes of esophageal and gastric cancer**; *Ann Epidemiol.* 2011 July ; 21(7): 543–550. DOI:10.1016/j.annepidem.2010.11.019,
- [27] Singh, B., Hayes, S.C., Spence, R.R., Steele, M.L., Millet, G.Y., Gergele, G.; **Exercise and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of exercise safety, feasibility and effectiveness**; *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020 Sep 24;17(1):122. DOI: 10.1186/s12966-020-01021-7,
- [28] Friedenreich, C.M., Stone, C.R., Cheung, W.Y., Hayes, S.C.; **Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis**; *JNCI Cancer Spectr.* 2019 Oct 17;4(1):pkz080. DOI: 10.1093/jncics/pkz080. eCollection 2020 Feb,
- [29] Lee, J.H., Lee, K.S., Kim, H., Jeong, H., Choi, M.J., Yoo, H.W., Han, T.H., Lee, H.; **The relationship between metabolic syndrome and the incidence of colorectal cancer**; *Environ Health Prev Med.* 2020 Feb 19;25(1):6. DOI: 10.1186/s12199-020-00845-w,
- [30] Kabat, G.C., Kim, M.Y., Peters, U., Stefanick, M., Hou, L., Wactawski-Wende, J., Messina, C., Shikany, J.M., Rohan, T.E.; **A Longitudinal Study of the Metabolic Syndrome and Risk of Colorectal Cancer in Postmenopausal Women**; *Eur J Cancer Prev.* 2012 Jul;21(4):326–32. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32834dbc81,
- [31] Holtedahl, K., Borgquist, L., Donker, G.A., Buntinx, F., Weller, D., Campbell, C., Månsson, J., Hammersley, V., Braaten, T., Parajuli, R.; **Symptoms and signs of colorectal cancer, with differences between proximal and distal colon cancer: a prospective cohort study of diagnostic accuracy in primary care**; *BMC Fam Pract.* 2021 Jul 8;22(1):148. DOI: 10.1186/s12875-021-01452-6,
- [32] Borhan-Manesh, F.; **“Low Caliber Stool” and “Pencil Thin Stool” are Not Signs of Colorectal Cancer**; *Dig Dis Sci* (2009) 54:208–211; DOI 10.1007/s10620-008-0356-1,
- [33] Rasmussen, S., Larsen, P.V., Søndergaard, J., Elnegaard, S., Svendsen, R.P., Jarbøl, D.E.; **Specific and non-specific symptoms of colorectal cancer and contact to general practice**; *Family Practice*, 2015, Vol. 32, No. 4, 387–394 DOI:10.1093/fampra/cmz032,
- [34] Sandhu, G.S., Anders, R., Blatchford, P., Walde, A., Leal, A., King, G., Leong, S., Davis, S.L., Purcell, W.T., Goodman, K.A., Schefter, T., Cowan, M., Herter, W., Meguid, C., Weiss, R., Marsh, M., Brown, M., Vogel, J., Birnbaum, E., Ahrendt, S., Gleisner, A., Schulick, R., Del Chiaro, M., McCarter, M., Patel, S.G., Messersmith, W.A., Lieu, C.H.; **High incidence of prolonged rectal bleeding and advanced stage cancer in early-onset colorectal cancer patients**; 10.2217/crc-2020-0012 C 2020 Gurprataap Sandhu,
- [35] <https://onkologia.org.pl/pl/kolonoskopia#:~:text=W%20Polsce%20od%202000%20r,chorowali%20na%20raka%20jelita%20grubego - dostep> 23.05.2023,
- [36] Helsingen, L.M., Kalager, M.; **Colorectal Cancer Screening — Approach, Evidence, and Future Directions**; *NEJM Evid* 2022; 1 (1); DOI: 10.1056/EVIDra2100035,
- [37] Mathews, A.A., Draganov, P.V., Yang, D.; **Endoscopic management of colorectal polyps: From benign to malignant polyps**; *World J Gastrointest Endosc.* 2021 Sep 16;13(9):356–370. DOI: 10.4253/wjge.v13.i9.356. DOI: 10.4253/wjge.v13.i9.356,

- [38] Kijima, S., Sasaki, T., Nagata, K., Utano, K., Lefor, A.T., Sugimoto, H.; ***Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT***; World J Gastroenterol. 2014 Dec 7;20(45):16964-75. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16964,
- [39] Bujko, K., Potemski, P., Rutkowski, A., Reguła, J., Mróz, A., Hołdakowska, A., Socha, J., Krzakowski, M.; ***Rectal cancer (C20); Oncology in Clinical Practice 2020***, Vol. 16, No. 6, 338–357. DOI: 10.5603/OCP.2020.0042,
- [40] Akkoca, A.N., Yanık, S., Ozdemir, Z.T., Cihan, F.G., Sayar, S., Cincin, T.G., Cam, A., Ozer, C.; ***TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma***; Int J Clin Exp Med. 2014 Sep 15;7(9):2828-35. eCollection 2014,
- [41] Rullier, E., Denost, Q., Vendrely, V., Rullier, A., Laurent, C.; ***Low Rectal Cancer: Classification and Standardization of Surgery***; Dis Colon Rectum. 2013 May;56(5):560-7. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827c4a8c,
- [42] Shida, D., Boku, N., Nakamura, Y., Yoshida, T., Tanabe, T., Yasui, K., Takashima, A., Kanemitsu, Y.; ***Comparison of model fit and discriminatory ability of M category as defined by the 7th and 8th editions of the tumor-node-metastasis classification of colorectal cancer and the 9th edition of the Japanese classification***; Cancer Med. 2021 Oct;10(20):6937-6946. DOI: 10.1002/cam4.3972,
- [43] Barel, F., Cariou, M., Saliou, P., Kermarrec, T., Auffret, A., Samaison, L., Bourhis, A., Badic, B., Jézéquel, J., Cholet, F., Bail, J.P., Marcorelles, P., Nousbaum, J.B., Robaszekiewicz, M., Doucet, L., Uguen, A.; ***Histopathological factors help to predict lymph node metastases more efficiently than extra-nodal recurrences in submucosa invading pT1 colorectal cancer***; Sci Rep. 2019 Jun 6;9(1):8342. DOI: 10.1038/s41598-019-44894-w,
- [44] Haggitt, R.C., Glotzbach, R.E., Soffer, E.E., Wruble, L.D.; ***Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy***; Gastroenterology. 1985;89:328–336,
- [45] McKigney, N., Coyne, P.E.; ***Bowel cancer screening; Intestinal Surgery – I VOLUME 38, ISSUE 1, P18-26***; DOI:https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.10.013,
- [46] Ziv, Y., Zbar, A., Bar-Shavit, Y., Igov, I.; ***Low anterior resection syndrome (LARS): cause and effect and reconstructive considerations***; Tech Coloproctol (2013) 17:151–162 DOI: 10.1007/s10151-012-0909-3,
- [47] Lirici, M.M., Hüscher, H.G.S.; ***Techniques and technology evolution of rectal cancer surgery: a history of more than a hundred years***; Minim Invasive Ther Allied Technol. 2016 Oct;25(5):226-33. DOI: 10.1080/13645706.2016.1198381,
- [48] Hallam, S., Mothe, B.S., Tirumulaju, R.; ***Hartmann's procedure, reversal and rate of stoma-free survival***; Ann R Coll Surg Engl. 2018 Apr;100(4):301-307. DOI: 10.1308/rcsann.2018.0006,
- [49] Quirke, P., Dixon, M.F., Durdey, P., Williams, N.S.; ***Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological Study of Lateral Tumour Spread and Surgical Excision***; (1986) The Lancet, 328 (8514) , pp. 996-999,

- [50] Miles, W.E.; ***A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908)***; CA Cancer J Clin. 1971 Nov-Dec;21(6):361-4. DOI:10.3322/canjclin.21.6.361,
- [51] Gaidry, A.D., Tremblay, L., Nakayama, D., Ignacio Jr, R.C.; ***The History of Surgical Staplers: A Combination of Hungarian, Russian, and American Innovation***; Am Surg. 2019 Jun 1;85(6):563-566,
- [52] Siddaiah-Subramanya, M., Tiang, K.W., Nyandowe, M.; ***A New Era of Minimally Invasive Surgery: Progress and Development of Major Technical Innovations in General Surgery Over the Last Decade***; Surg J (N Y). 2017 Nov 9;3(4):e163-e166. DOI: 10.1055/s-0037-1608651,
- [53] Ljungqvist, O., Scott, M., Fearon, K.C.; ***Enhanced Recovery After Surgery A Review***; JAMA Surg. 2017 Mar 1;152(3):292-298. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.4952,
- [54] Hwang, J.H., Konda, V., Abu Dayyeh, B.K., Chauhan, S.S., Enestvedt, B.K., Fujii-Lau L.L., Komanduri, S., Maple, J.T., Murad, F.M., Pannala, R., Thosani, N.C., Banerjee, S; ***Endoscopic mucosal resection***; Gastrointestinal Endoscopy; Volume 82, No. 2 : 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.05.001>,
- [55] Hoffman, A., von Heesen, M., Kollmar, O., Kiesslich, R.; ***Endoscopic Resection Techniques***; Visc Med 2017;33:285–294; DOI: 10.1159/000477923,
- [56] Xynos, E., Gouvas, N., Triantopoulou, C., Tekkis, P., Vini, L., Tzardi, M., Boukovinas, I., Androulakis, N., Athanasiadis, A., Christodoulou, C., Chrysou, E., Dervenis, C., Emmanouilidis, C., Georgiou, P., Katopodi, O., Kountourakis, P., Makatsoris, T., Papakostas, P., Papamichael, D., Pentheroudakis, G., Pilpilidis, I., Sgouros, J., Vassiliou, V., Xynogalos, S., Ziras, N., Karachaliou, N., Zoras, O., Agalianos, C., Souglako, J.; ***Clinical practice guidelines for the surgical management of colon cancer: a consensus statement of the Hellenic and Cypriot Colorectal Cancer Study Group by the HeSMO***; Annals of Gastroenterology (2016) 29, 3-17,
- [57] Argilés, G., Tabernero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., Laurent-Puig, P., Quirke, P., Yoshino, T., Taieb, J., Martinelli, E., Arnold, D.; ***Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up***; Ann Oncol. 2020 Oct;31(10):1291-1305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022,
- [58] Melin, A. A., Kalaskar, S., Taylor, L., Thompson, J. S., Ternent, C., Langenfeld, S.; ***Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) and Transanal Minimally Invasive Surgery (TAMIS): is one technique superior?***; Am J Surg. 2016 Dec;212(6):1063-1067. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.08.017,
- [59] D'Hondt, M., Yoshihara, E., Dedrye, L., Vindevoghel, K., Nuytens, F., Potte, H.; ***Transanal Endoscopic Operation for Benign Rectal Lesions and T1 Carcinoma***; JSLS. 2017 Jan-Mar;21(1):e2016.00093. DOI: 10.4293/JSLS.2016.00093,
- [60] Beppu, N., Kimura, F., Matsubara, N., Noda, M., Tomita, N., Yanagi, H., Yamanaka, N.; ***Second-look surgery following Hartmann's procedure for obstructive left-sided colorectal cancer***; Oncol Lett. 2016 Nov;12(5):3609-3613. DOI: 10.3892/ol.2016.5084,
- [61] Bellows, C. F., Jaffe, B., Bacigalupo, L., Pucciarelli, S., Gagliardi, G.; ***Clinical significance of magnetic resonance imaging findings in rectal cancer***; World J Radiol. 2011 Apr 28;3(4):92-104. DOI: 10.4329/wjr.v3.i4.92,

- [62] Santiago, I., Figueiredo, N., Parés, O., Matos, C.; **MRI of rectal cancer—relevant anatomy and staging key points; Insights Imaging**; 2020 Sep 3;11(1):100. DOI: 10.1186/s13244-020-00890-7,
- [63] Ong, M. L. H., Schofield, J. B.; **Assessment of lymph node involvement in colorectal cancer**; World J Gastrointest Surg. 2016 Mar 27;8(3):179-92. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i3.179,
- [64] Ágoston, E. I., Acs, B., Herold, Z., Fekete, K., Kulka, J., Nagy, A., Mühl, D., Mohacsi, R., Dank, M., Garay, T., Harsanyi, L., Gyórfy, B., Szasz, A. M.; **Deconstructing Immune Cell Infiltration in Human Colorectal Cancer: A Systematic Spatiotemporal Evaluation**; Genes (Basel). 2022 Mar 25;13(4):589. DOI: 10.3390/genes13040589,
- [65] Xu, Y., Chen, Y., Long, C., Zhong, H., Liang, F., Huang, L. X., Wei, C., Lu, S., Tang, W.; **Preoperative Predictors of Lymph Node Metastasis in Colon Cancer**; Front Oncol. 2021 May 31;11:667477. DOI: 10.3389/fonc.2021.667477,
- [66] Cerdan-Santacruz, C., Pagin São Julião, G., Borba Vailati, B., Corbi, L., Habr-Gama, A., Oliva Perez, R.; **Watch and Wait Approach for Rectal Cancer**; J Clin Med. 2023 Apr; 12(8): 2873. DOI: 10.3390/jcm12082873,
- [67] Zhou, Z., Nimeiri, H. S., Benson, A. B.; **Preoperative chemotherapy for locally advanced resectable colon cancer - a new treatment paradigm in colon cancer?**; Ann Transl Med. 2013 Jul;1(2):11. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2013.01.01,
- [68] Lee, J. J., Sun, W.; **Options for Second-Line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer**; Clin Adv Hematol Oncol. 2016 Jan;14(1):46-54,
- [69] Habr-Gama, A., Oliva Perez, R., Nadalin, W., Sabbaga, J., Ribeiro Jr, U., Silva e Sousa Jr, A. H., Campos, F. G., Kiss, D. R., Gama-Rodrigues, J.; **Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results**; Ann Surg. 2004 Oct;240(4):711-7; discussion 717-8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.
- [70] Jankowski, M., Pietrzak, L., Rupiński, M., Michalski, W., Hołdakowska, A., Paciorek, K., Rutkowski, A., Olesiński, T., Cencelewicz, A., Szczepkowski, M., Zegarski, W., Reszke, J., Richter, P., Wawok, P., Małeck, K., Bębenek, M., Szelachowska, J., Mazurek, M., Gisterek I., Polkowski, W., Jankiewicz, M., Styliński, R., Socha, J., Bujko, K.; **Watch-and-wait strategy in rectal cancer: Is there a tumour size limit? Results from two pooled prospective studies**; Radiother Oncol. 2021 Jul;160:229-235. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.05.014,
- [71] Lu, R. M., Hwang, Y. C., Liu, I. J., Lee, C. C., Tsai, H. Z., Li, H. J., Wu, H. C.; **Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases**; J Biomed Sci. 2020 Jan 2;27(1):1. DOI: 10.1186/s12929-019-0592-z,
- [72] Françoso, A., Ucelli Simioni, P.; **Immunotherapy for the treatment of colorectal tumors: focus on approved and in-clinical-trial monoclonal antibodies**; Drug Des Devel Ther. 2017 Jan 11;11:177-184. DOI: 10.2147/DDDT.S119036,
- [73] Testa, U., Pelosi, E., Castelli, G.; **Colorectal Cancer: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Tumor Heterogeneity, Clonal Evolution and Tumor-Initiating Cells**; Med Sci (Basel). 2018 Apr 13;6(2):31. DOI: 10.3390/medsci6020031,
- [74] Sanchez-Ibarra, H. E., Jiang, X., Gallegos-Gonzalez, E. Y., Cavazos-González, A. C., Chen, Y., Morcos, F., Barrera-Saldaña, H. A.; **KRAS, NRAS, and BRAF mutation**

- prevalence, clinicopathological association, and their application in a predictive model in Mexican patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective cohort study; PLoS One*; 2020 Jul 6;15(7):e0235490. DOI: 10.1371/journal.pone.0235490,
- [75] Kinj, R., Muggeo, E., Schiappacasse, L., Bourhis, J., Herrera, F. G.; ***Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients with Oligometastatic Disease: Clinical State of the Art and Perspectives***; *Cancers* (Basel). 2022 Feb 23;14(5):1152. DOI: 10.3390/cancers14051152,
- [76] Reyes, D. K., Pienta, K. J.; ***The biology and treatment of oligometastatic cancer; Oncotarget***; 2015 Apr 20;6(11):8491-524. DOI: 10.18632/oncotarget.3455,
- [77] Simkens, G. A., Rovers, K. P., Nienhuijs, S. W., de Hingh, I. H.; ***Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer***; *Cancer Manag Res*. 2017 Jun 30;9:259-266. DOI: 10.2147/CMAR.S119569,
- [78] Matsuda, T., Yamashita, K., Hasegawa, H., Oshikiri, T., Hosono, M., Higashino, N., Yamamoto, M., Matsuda, Y., Kanaji, S., Nakamura, T., Suzuki, S., Sumi, Y., Kakeji, Y.; ***Recent updates in the surgical treatment of colorectal cancer***; *Ann Gastroenterol Surg*. 2018 Feb 15;2(2):129-136. DOI: 10.1002/ags3.12061,
- [79] Bębenek, M., Smedh, K., Bojarowski, T., Pudełko, M.; ***Total mesorectal excision (TME) in the treatment of rectal cancer***; *NOWOTWORY Journal of Oncology* • 2003 • volume 53,
- [80] Lichliter, W. E.; ***Techniques in Total Mesorectal Excision Surgery***; *Clin Colon Rectal Surg*. 2015 Mar;28(1):21-7. DOI: 10.1055/s-0035-1545066,
- [81] Zhang, C., Wei, H. T., Hu, W., Sun, Y., Zhang, Q., Abe, M., Du, Z., Xu, Y., Zong, L., Hu, X.; ***The feasibility of laparoscopic TSME preserving the left colic artery and superior rectal artery for upper rectal cancer***; *World J Surg Oncol*. 2020 Aug 18;18(1):212. DOI: 10.1186/s12957-020-01986-6,
- [82] McVey, J. C., Sasaki, K., Margonis, G. A., Nowacki, A. S., Firl, D. J., He, J., Berber, E., Wolfgang, C., Miller, C. C., Weiss, M., Aucejo, F. N.; ***The impact of resection margin on overall survival for patients with colon cancer liver metastasis varied according to the primary cancer location***; *HPB* (Oxford). 2019 Jun;21(6):702-710. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.11.001,
- [83] ***Low Rectal Cancer Study (MERCURY II) (MERCURY II)***; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT02005965; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005965> - dostęp 23.05.2023,
- [84] Bębenek, M.; ***Intraoperative blood loss during surgical treatment of low-rectal cancer by abdominosacral resection is higher than during extra-levator abdominosacral amputation of the rectum***; *Arch Med Sci*. 2014 May 12; 10(2): 300–305. DOI: 10.5114/aoms.2014.42582,
- [85] Zaheer, S., Pemberton, J. H., Farouk, R., Dozois, R. R., Wolff, B. G., Ilstrup, D.; ***Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum***; *Ann Surg*. Jun;227(6):800-11. DOI: 10.1097/00000658-199806000-00003,
- [86] Ma, B., Gao, P., Song, Y., Zhang, C., Zhang, C., Wang, L., Liu, H., Wang, Z.; ***Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-***

- analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal excision;** BMC Cancer. 2016; 16: 380.; DOI: 10.1186/s12885-016-2428-5,
- [87] Marinello, F. G., Frasson, M., Bagueña, G., Flor-Lorente, B., Cervantes, A., Roselló, S., Espí, A., García-Granero, E.; **Selective approach for upper rectal cancer treatment: total mesorectal excision and preoperative chemoradiation are seldom necessary;** Dis Colon Rectum. 2015 Jun;58(6):556-65. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000349,
- [88] Lacy, A. M., Tasende, M. M., Delgado, S., Fernandez-Hevia, M., Jimenez, M., De Lacy, B., Castells, A., Bravo, R., Wexner, S. D., Heald, R. J.; **Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients;** J Am Coll Surg. 2015 Aug;221(2):415-23. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.046,
- [89] Suwanabol, P. A., Maykel, J. A.; **Transanal Total Mesorectal Excision: A Novel Approach to Rectal Surgery;** Clin Colon Rectal Surg. 2017 Apr; 30(2): 120–129. DOI: 10.1055/s-0036-1597314,
- [90] Clavien, P. A., Barkun, J., de Oliveira, M. L., Vauthey, J. N., Dindo, D., Schulick, R. D., de Santibañes, E., Pekolj, J., Slankamenac, K., Bassi, C., Graf, R., Vonlanthen, R., Padbury, R., Cameron, J. L., Makuuchi, M.; **The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience;** Ann Surg. 2009 Aug;250(2):187-96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2,
- [91] Lohsiriwat, V., Jitmongngan, R.; **Enhanced recovery after surgery in emergency colorectal surgery: Review of literature and current practices;** World J Gastrointest Surg. 2019 Feb 27; 11(2): 41–52,
- [92] Baza danych Światowej Organizacji Zdrowia GLOBOCAN <https://gco.iarc.fr/today/home> - Dostęp 11.08.22
- [93] Babaei, M., Jansen, L., Balavarca, Y., Sjövall, A., Bos, A., van de Velde, T., et al.; **Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer Patients With Clinical Stage II to III Across European Countries: Variations and Outcomes;** Colorectal Cancer Clin. 2018;17(1):e129–42. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.09.002>,
- [94] Shahir, M. A., Lemmens, V.E., van de Poll-Franse, L.V., Voogd, A.C., Martijn, H., Janssen-Heijnen, M.L.; **Elderly patients with rectal cancer have a higher risk of treatment-related complications and a poorer prognosis than younger patients: A population-based study;** EJC. 2006;42(17):3015–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.10.032>,
- [95] Penna, M., Hompes, R., Arnold, S. et al.; **Incidence and risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by transanal total mesorectal excision: results from the international TaTME registry;** Ann Surg 2019; 269: 700–11,
- [96] Sylla, P. i wsp. (2010); **NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance;** Surg Endosc 24(5):1205–1210,
- [97] Helbach, M. V. i wsp. (2016); **Transanal total mesorectal excision for rectal carcinoma: short-term outcomes and experience after 80 cases;** Surg Endosc 30(2):464-470,
- [98] Deijen, C. L. i wsp. (2016); **Clinical outcomes and case volume effect of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review;** Tech Coloproctol 20(12):811–824,

- [99] Zhang, X. i wsp. (2019); **Short- and long-term outcomes of transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for mid-to-low rectal cancer: a meta-analysis**; Surg Endosc 33(3):972–985,
- [100] Heald, R. J., Husband, E. M., Ryall, R. D., (1982); **The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?**; Br J Surg 69(10):613–616,
- [101] Bonjer, H. J. i wsp. (2015); **A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer**; N Engl J Med 373(2):194,
- [102] Fernandez-Hevia, M., Delgado, S., Castells, A., Tasende, M., Momblan, D., Diaz del Gobbo, G., et al.; **Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery**; Ann Surg. 2015;261(2):221–7,
- [103] Ma, B., Gao, P., Song, Y. et al.; **Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal Excision**; BMC Cancer 2016; 16: 380,
- [104] Xu, W., Xu, Z., Cheng, H. et al.; **Comparison of short-term clinical outcomes between transanal and laparoscopic total mesorectal excision for the treatment of mid and low rectal cancer: a meta-analysis**; Eur J Surg Oncol 2016; 42: 1841–50,
- [105] Koedam, T. W. A., Veltcamp Helbach, M., van de Ven, P.M. et al.; **Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: evaluation of the learning curve**; Tech Coloproctol 2018; 22: 279–87,
- [106] Caycedo-Marulanda, A., Lee, L., Chadi, S. A., Verschoor, C. P., Crosina, J., Ashamalla, S., Brown, C. J.; **Association of Transanal Total Mesorectal Excision With Local Recurrence of Rectal Cancer**; JAMA Netw Open. 2021 Feb; 4(2): e2036330,
- [107] Gloor, S., Pozza, G., Troller, R., Wehrli, M., Adamina, M.; **Surgical Outcomes, Long-Term Recurrence Rate, and Resource Utilization in a Prospective Cohort of 165 Patients Treated by Transanal Total Mesorectal Excision for Distal Rectal Cancer**; Cancers 2023; DOI: 10.3390/cancers15041190,
- [108] **Multicenter Phase II Study of Transanal TME (taTME)**; ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT03144765; dostęp 24.05.2023
- [109] Jayne, D. G., Thorpe, H. C., Copeland, J., Quirke, P., Brown, J. M., Guillou, P. J.; **Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer**; br. J. Surg. 2010; 97 (listopad (11)): 1638–1645,
- [110] Beets, G. L., Figueiredo, N. L., Habr-Gama, A., van de Velde, C. J.; **A new paradigm for rectal cancer: organ preservation. Introducing the International Watch & Wait Database**; (IWW) Eur J Surg Oncol. 2015;41:1562–4,
- [111] Kang, L., Zeng, Z., Luo, S., Zhang, H., Wang, Q., Ren, M., Wu, M., Tong, W., Xu, Q., Xiao, Y., Wu, A., Chen, Y. G., Feng, B., Shen, Z., Huang, L., Zhang, X., Zheng, M., Wang, J. P.; **Transanal vs laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a multicenter randomized phase III clinical trial (TaLaR trial) protocol**; Gastroenterol Rep (Oxf). 2021 Jan; 9(1): 71–76. DOI: 10.1093/gastro/goaa083,
- [112] Bonjer, H. J., Deijen, C. L., Abis, G. A., Cuesta, M. A., van del Pas, M. H. G. M.; **A Randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal Cancer**; J. Med. 2015; 373 (2):194,

- [113] Lacy, A. M., Tasende, M. M., Delgado, S., Fernandez – Hevia, M., Jimenez, M., De Lacy B.; **Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: outcomes after 140 patients**; J. Am. Coll. Surg. 2015;221:415–423,
- [114] Serra-Aracil, X., Zarate, A., Bargalló, J., Gonzalez, A., Serracant, A., Roura, J., Delgado, S., Mora-López, L.; **Ta-LaTME study Group Transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for mid and low rectal cancer (Ta-LaTME study): multicentre, randomized, open-label trial**; Br J Surg. 2023 Jan 10;110(2):150-158.doi: 10.1093/bjs/znac324.
- [115] Ma, B., Gao, P., Song, Y., Zhang, C., Zhang, Ch, Wang, L.; **Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: a systemic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal Excision**; BMC Cancer. 2016;16:380,
- [116] Guevara Jabiles, A., Berrospi Espinoza, F., Chávez Passiuri, I. K., Payet Meza, E., Luque-Vásquez, C. E., Ruiz Figueroa, E.; **TransAnal Total Mesorectal Excision (TaTME) in Peru**; Case series; Int J Surg Case Rep. 2020; 76: 425–430. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.09.204,
- [117] Perdawood, S. K., Kroeigaard, J., Eriksen, M., Mortensen, P.; **Transanal total mesorectal excision: slagelse experience 2013-2019**; Surg. Endosc. 2020 doi: 10.1007/s00464-020-07454-2,
- [118] Choy, K. T., Yang, T., Prabhakaran, S., Heriot, A., Kong, J. C., Warriar, S. K.; **Comparing functional outcomes between transanal total mesorectal excision (TaTME) and laparoscopic total mesorectal excision (LaTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis**; Int J Colorectal Dis. 2021;36:1163–74,
- [119] Deijen, C. L., Velthuis, S., Tsai, A., Mavroveli, S., de Lange-de Klerk, E. S., Sietses, C., et al. **COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal Cancer**; Surg Endosc. 2015. doi:10.1007/s00464-015-4615-x,
- [120] Lacy, A. M., Tasende, M. M., Delgado, S., Fernandez-Hevia, M., Jimenez, M., De Lacy, B., et al. **Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: outcomes after 140 patients**; J Am Coll Surg. 2015;221:415–23,
- [121] Jankowski, M., Las-Jankowska, M., Rutkowski, A., Bała, D., Wiśniewski, D., Tkaczyński, K., Kowalski, W., Głowacka-Mrotek, I., Zegarski, W.; **Clinical Reality and Treatment for Local Recurrence of Rectal Cancer: A Single-Center Retrospective Study**; Medicina (Kaunas). 2021 Mar; 57(3): 286. DOI: 10.3390/medicina57030286,
- [122] Kim, N. K.; **Anatomic basis of sharp pelvic dissection for curative resection of rectal Cancer**; Yonsei Med J. 2005;46:737–49,
- [123] Heald, R. J.; **A new approach to rectal Cancer**; Br J Hosp Med. 1979;22:277–81,
- [124] Kang, L., Wang, J.; **Present conditions and problems of transanal total mesorectal excision in rectal cancer**; Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2015 May;18(5):413-6.
- [125] Atallah, S.; **Transanal total mesorectal excision: full steam Ahead**; Tech Coloproctol. 2015;19:57–61,
- [126] Tuech, J. J., Karoui, M., Lelong, B., De Chaisemartin, C., Bridoux, V., Manceau, G., Delpero, J. R., Hanoun, L., Michot, F.; **A step toward NOTES total mesorectal excision for rectal cancer: endoscopic transanal proctectomy**; Ann Surg. 2015;261:228–233.

- [127] Muratore, A., Mellano, A., Marsanic, P., De Simone, M.; ***Transanal total mesorectal excision (taTME) for cancer located in the lower rectum: short- and mid-term results;*** Eur J Surg Oncol. 2015;41:478–483,
- [128] Rouanet, P., Mourregot, A., Azar, C. C., Carrere, S., Gutowski, M., Quenet, F., Saint-Aubert, B., Colombo, P. E.; ***Transanal endoscopic proctectomy: an innovative procedure for difficult resection of rectal tumors in men with narrow pelvis;*** Dis Colon Rectum. 2013;56:408–415.

13 SPIS ZAŁĄCZNIKÓW

Załącznik nr 1: OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB-344/2019